

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DU CENTRE ANTI-CANCÉREUX DE LA BANLIEUE PARISIENNE
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1932

THÈSE

496

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul FOULON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Assistant au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté

Secrétaire de la Société Anatomique

Membre de la Société française d'Hématologie et de l'Association française pour l'Etude du Cancer

(Né à Chartres, le 25 décembre 1901)

LA PLACE NOSOLOGIQUE
DE LA
LYMPHOGRANULOMATOSE

*(Etude clinique, anatomique, physio-pathologique
et rapports avec certaines affections voisines)*

Président : M. GUSTAVE ROUSSY, Professeur

MASSON & C^{ie}
= ÉDITEURS =

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DU CENTRE ANTI-CANCÉREUX DE LA BANLIEUE PARISIENNE
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul FOULON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Assistant au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté

Secrétaire de la Société Anatomique

Membre de la Société française d'Hématologie et de l'Association française pour l'Étude du Cancer

(Né à Chartres, le 25 décembre 1901)

LA PLACE NOSOLOGIQUE
DE LA
LYMPHOGRANULOMATOSE

*(Etude clinique, anatomique, physio-pathologique
et rapports avec certaines affections voisines)*

Président : M. GUSTAVE ROUSSY, Professeur

MASSON & C^{ie}
= ÉDITEURS =

I. — Professeurs :

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARCEL LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	CUNEO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — Agrégés en exercice :

ALAJOUANINE	DONZELOT	JOANNON	PIEDELIEVRE
AUBERTIN	ECALLE	LABBÉ (HENRI)	PORTES
BENARD (HENRI)	FEY	LAROCHE (GUY)	QUENU
BROCC	GASTINEL	LEVEUF	RICHET
BRULE	GATELLIER	LEVY-VALENSI	SANNIE
BUSQUET	DE GAUDART D'ALLAINES	LIAN	SEZARY
CADENAT	GIROUD	MONDOR	VALLERY-RADOT
CATHALA	HARVIER	MOREAU	(Pasteur)
CHABROL	HAZARD	MOULONGUET	VAUDESCAL
CHAILLEY-BERT	HOVELACQUE	MOURE	VELTER
CHEVALLIER	HUGUENIN	OBERLING	VERNE
DOGNON	HUTINEL	OLIVIER	VIGNES

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :

GUENIOT	LEROUX	RETTNER	ZIMMERN
LEQUEUX	NEVEU-LEMAIRE		

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :

ABRAMI	BASSET	MOCQUOT	LEVY-SOLAL
CHIRAY	CHEVASSU	PROUST	METZGER
DEBRE	HEITZ-BOYER	SCHWARTZ	
DUVOIR	MATHIEU	LE LORIER	

V. — Chargés de cours :

MAUCLAIRE	CHAILLEY-BERT	LEDoux-LEBARD	WEIL-HALLÉ
FREY			



A MON PÈRE

LE DOCTEUR E. FOULON

Médecin de l'Hôtel-Dieu de Chartres.

*Puisse cet humble travail être accepté
par lui en affectueux hommage pour
tout ce qu'il fit pour moi.*

A LA MÉMOIRE DE

LOUIS MAUNOURY

MON ARRIÈRE-GRAND-ONCLE,

Ancien interne des hôpitaux de Paris (1913) ;

ALPHONSE MAUNOURY

MON ARRIÈRE-GRAND-PÈRE,

Ancien interne des hôpitaux de Paris (1838) ;

GABRIEL MAUNOURY

MON GRAND-ONCLE,

Ancien interne des hôpitaux de Paris (1872),
Président du XXVII^e Congrès français de Chirurgie,
Membre Associé National de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

*dont le haut exemple restera toujours
gravé dans mon esprit,*

Chirurgiens de l'Hôtel-Dieu de Chartres.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUSTAVE ROUSSY

Professeur d'Anatomie Pathologique à la Faculté de Médecine,
Directeur de l'Institut du Cancer,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

*Puisse ce travail, fruit de l'enseignement
et des conseils qu'il me prodigue depuis
six années, lui montrer mon attache-
ment fidèle et ma reconnaissance im-
mense.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et Clinique médicale de la Première Enfance,
Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés,

en hommage de ma très sincère gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. AUBERTIN

Médecin de l'Hôpital de la Pitié,

un des Maîtres de l'Hématologie française.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GANDY

Médecin de l'Hôpital Lariboisière,

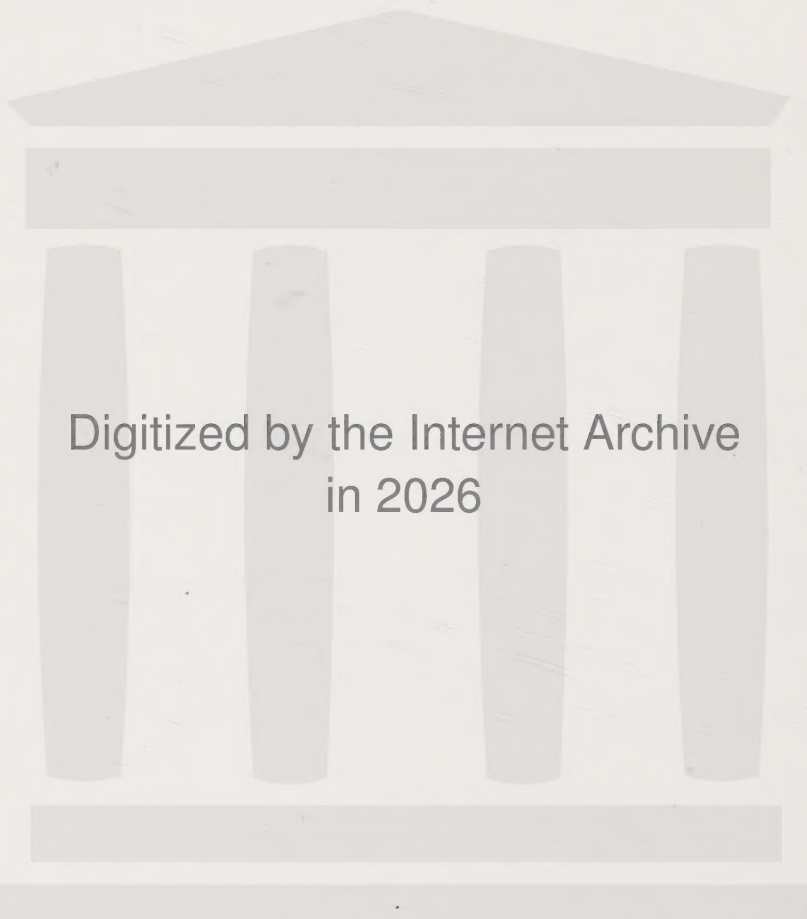
*en témoignage de ma reconnaissance et
de mon fidèle attachement.*

A MON MAITRE ET AMI

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. HUGUENIN

Médecin-Assistant du Centre Anticancéreux de la Banlieue Parisienne,

*qui m'a guidé si patiemment à travers les
difficultés de l'Anatomie Pathologique
et dont les conseils et l'affection ont
dirigé ma vie professionnelle.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551819_0038

DU MÊME AUTEUR

1. En collaboration avec M. LIÉGEOIS. — **Septicémie méningococcique à type pseudo-palustre améningitique. Guérison obtenue par la sérothérapie intra-veineuse.** *Arch. de Méd et de Pharm. milit.*, t. XXXIV, n° 1, janvier 1926, pp. 51-55.
2. En collaboration avec M. LIÉGEOIS. — **Un cas de lymphocytome malin du médiastin.** *Paris Médical*, n° 5, 30 janvier 1926, pp. 110-114.
3. **Tumeur primitive du foie.** *Ann. d'Anat. path.*, t. III, n° 9, décembre 1926, pp. 994-996.
4. En collaboration avec O. CROUZON. — **Un cas d'aphasie semblant due au premier abord à une atteinte du pied de la 3^e circonvolution frontale gauche, mais avec lésion profonde dans la zone quadrilatère de Pierre Marie.** *Soc. Méd. Hôp.*, 8 avril 1927, pp. 506-508.
5. En collaboration avec ROUBINOVITCH, O. CROUZON et GILBERT-DREYFUS. — **Deux nouveaux cas isolés de dysostose cranio-faciale, ni héréditaire ni familiale.** *Soc. Méd. Hôp.*, 20 mai 1927, pp. 676-681.
6. En collaboration avec LAIGNEL-LAVASTINE, O. CROUZON et GILBERT-DREYFUS. — **Tremblement mercuriel de nature vraisemblablement organique. Présence de mercure dans le liquide céphalo-rachidien.** *Soc. Méd. Hôp.*, 8 juillet 1927, pp. 1116-1121.
7. En collaboration avec M. BRULÉ et R. HUGUENIN. — **Etude anatomo-clinique d'une pneumopathie chronique due au bacille de Friedlander.** *Ann. d'Anat. path.*, t. IV, n° 8, novembre 1927, pp. 889-898.
8. En collaboration avec M. BRULÉ et R. HUGUENIN. — **Etude anatomo-clinique d'une « pseudo-granulie » à évolution subaiguë.** *Ann. d'Anat. path.*, t. IV, n° 9, décembre 1927, pp. 1022-1027.
9. En collaboration avec CH. AUBERTIN. — **Colique de plomb suivie d'urémie à évolution rapide, néphrite saturnine subaiguë latente.** *Soc. Méd. Hôp.*, 27 janvier 1928, pp. 88-92.
10. En collaboration avec M. BRULÉ et R. HUGUENIN. — **Un cas de pseudo-granulie à évolution subaiguë.** *Soc. Méd. Hôp.*, 27 janvier 1928, pp. 117-122.
11. En collaboration avec E. BERNARD et GILBERT-DREYFUS. — **Processus d'oblitération complète de l'artère sous-clavière et de la carotide primitive gauches, et incomplète de l'artère sous-clavière droite chez un aortique.** *Soc. Méd. Hôp.*, 16 mars 1928, pp. 476-489.
12. Id. — *Annales d'Anat. path.*, t. V, n° 4, avril 1928, pp. 478-485.
13. En collaboration avec CH. AUBERTIN et R. LÉVY. — **Disparition rapide de la cyanose, du souffle tricuspidien et des œdèmes chez un « cardiaque noir », à la suite d'une abondante hémorragie interne.** *Presse Médicale*, n° 28, 7 avril 1928, pp. 433-434.

DU MÊME AUTEUR

14. **Epithélioma et tuberculose du foie.** *Ann. d'Anat. path.*, t. V, n° 9, décembre 1928, pp. 1013-1014.
15. En collaboration avec CH. AUBERTIN et J. BRETEY. — **La grande auto-agglutination des hématies rendant impossible toute numération globulaire.** *Presse Médicale*, n° 26, 30 mars 1929, pp. 417-419.
16. En collaboration avec P. ABRAMI. — **Un type nouveau de tumeurs osseuses multiples.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VI, n° 4, avril 1929, pp. 426-431.
17. En collaboration avec C. ZUBER. — **Dysplasie osseuse congénitale.** *Soc. de Pédiatrie*, 18 juin 1929.
18. En collaboration avec R. HUGUENIN et J. DELARUE. — **Le revêtement de l'alvéole pulmonaire, ses destinées pathologiques.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VI, n° 7, juillet 1929, pp. 775-805.
19. En collaboration avec J. LEVEUF. — **Le spina bifida kystique. Formes dont l'aire médullaire est revêtue de tissu fibreux et d'épiderme.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 1, janvier 1930, pp. 31-67.
20. En collaboration avec R. HUGUENIN et GUY ALBOT. — **Les difficultés du diagnostic des scléroses pulmonaires tuberculeuses et syphilitiques.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 1, janvier 1930, pp. 108-124.
21. En collaboration avec J. DELARUE. — **Remarques sur un cas de tuberculose miliaire chez un nourrisson.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 2, février 1930, pp. 243-247.
22. En collaboration avec J. LEVEUF. — **Le spina bifida kystique. Formes dont l'aire médullaire est à nu.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 5, mai 1930, pp. 529-554.
23. En collaboration avec R. HUGUENIN et GUY ALBOT. — **Myocardite interstitielle nodulaire et myocardite parenchymateuse pseudo-gommulaire au cours d'un rhumatisme cardiaque prolongé.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 5, mai 1930, pp. 606-614.
24. En collaboration avec DE FOURMESTRAUX. — **Etude des différenciations cellulaires multiples dans une tumeur mésenchymateuse.** *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du cancer*, t. XIX, 19 mai 1930, pp. 386-393.
25. En collaboration avec P. AMEUILLE et R. HUGUENIN. — **Etude anatomo-clinique de la pneumonie tuberculeuse.** *Presse Médicale*, n° 59, 23 juillet 1930.
26. En collaboration avec CH. GRANDCLAUDE et PH. LESBRE. — **Présence de formes filtrantes streptococciques dans les ganglions lymphogranulomateux.** *C. R. Soc. de Biologie*, t. 105, n° 3, 18 octobre 1930, p. 206.
27. En collaboration avec P. NOBÉCOURT, R. MARTIN, R. LIÈGE et J. STAVROPOULOS. — **Considérations cliniques, anatomiques et expérimentales sur trois cas de lymphogranulomatose chez l'enfant.** *Ann. de Méd.*, t. XXVIII, n° 5, décembre 1930, pp. 563-595.
28. En collaboration avec F. COSTE et A. HERRENSCHMIDT. — **Infection chronique du doigt; réticulo-endothéliome; vitiligo généralisé.** *Soc. Méd. Hôp.*, n° 8, 9 mars 1931, pp. 360-368.
29. En collaboration avec PH. LESBRE. — **Quelques études expérimentales sur la lymphogranulomatose.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII, n° 5, mai 1931, pp. 447-483.
30. En collaboration avec R. DUPONT et Y. DUPONT. — **Réticulo-sarcome du maxillaire inférieur.** *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du cancer*, t. XX, n° 5, mai 1931, pp. 323-329.

DU MÊME AUTEUR

31. **A propos des lésions de début de la lymphogranulomatose.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 971-974.
 32. **Les lésions hépatiques de la lymphogranulomatose.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 975-980.
 33. En collaboration avec R. HUGUENIN. — **Quelques recherches biologiques dans la lymphogranulomatose.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 980-985.
 34. En collaboration avec R. HUGUENIN et CH. ROSENBAUGH. — **Syndrome métastatique aigu du foie.** *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII, n° 8, novembre 1931, pp. 1166-1172.
 35. En collaboration avec R. LEROUX et E. VERMÈS. — **A propos d'un cas de métastases multiples d'un épithélioma pharyngé.** *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du cancer*, t. XX, n° 8, décembre 1931, pp. 677-684.
 36. En collaboration avec G. ROUSSY et R. HUGUENIN. — **Un cas de tumeur du médiastin antérieur. Discussion diagnostique et thérapeutique.** *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du cancer*, t. XXI, n° 4, avril 1932, pp. 243-254.
 37. En collaboration avec F. BUSSE. — **Un cas de lymphogranulomatose intestinale.** *Ann. d'Anat. path.*, t. IX, n° 6, juin 1932.
-

LA PLACE NOSOLOGIQUE DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

INTRODUCTION

Notre intention n'est pas de faire une étude complète de la lymphogranulomatose. Cela nous obligerait à étendre considérablement le plan de ce travail. Nous ne ferions là que répéter ce qui récemment a été écrit dans des travaux qui sont encore présents à la mémoire de tous.

En France, la III^e Réunion plénière de la Société Anatomique vient d'être consacrée à l'étude de cette question. Les rapports et les communications qui ont été faites ont apporté des précisions importantes sur de très nombreux points.

Nous ne voulons qu'apporter notre contribution à la connaissance de certains aspects particuliers d'une affection dont la nature est encore entourée de beaucoup d'obscurité. Nous essayerons particulièrement d'envisager la lymphogranulomatose, non pas seulement en elle-même, mais surtout en comparaison avec des maladies qui lui sont voisines. Nous n'avons sans doute pas la prétention d'apporter des faits nouveaux susceptibles de modifier les conceptions actuelles, mais nous pensons cependant que le très riche matériel anatomo-clinique dont nous disposons doit être la source d'enseignements utiles.

Depuis plus de deux ans, nous avons pu observer un grand nombre de lymphogranulomatoses : 40 cas exactement. La plus grande partie de cette documentation provient du service de notre maître, M. le professeur G. Roussy, au Centre anti-cancéreux de la Banlieue parisienne. Nous n'avons retenu plus spécialement pour cette étude que 15 observations,

qui nous ont paru particulièrement démonstratives. Nous y avons adjoint 3 exemples d'affections ganglionnaires, dont l'intérêt apparaîtra plus tard au cours de notre travail.

Nous essayerons d'envisager un certain nombre de problèmes d'ordre clinique, anatomo- et physio-pathologique.

Du point de vue clinique, les descriptions de la lymphogranulomatose sont d'une remarquable précision. Il nous sera cependant possible d'apporter quelques faits inédits et d'attirer l'attention sur le polymorphisme évolutif de cette maladie.

Bien que l'histologie soit, elle aussi, admirablement connue, certaines formes particulières que nous avons eu la bonne fortune d'observer, vont, croyons-nous, nous permettre de considérer la question d'un point de vue un peu original.

Si la controverse entre les partisans de la nature tumorale ou de la nature inflammatoire de la lymphogranulomatose ne paraît plus de mise, l'unanimité s'étant faite en faveur de l'inflammation, il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'une inflammation très particulière dont il faut déterminer la place parmi les autres processus inflammatoires.

La connaissance récente d'affections spéciales du système réticulo-endothélial, surtout décrites par les auteurs allemands; celle plus ancienne, mais précisée de jour en jour, des inflammations dans lesquelles les réactions et la métamorphose cellulaires prédominent, tout cela est venu montrer l'existence d'une série de faits assez voisins de la lymphogranulomatose. Il reste à déterminer quelle est la limite exacte de chacune de ces entités morbides apparentes.

Enfin, le problème de l'étiologie reste posé. Partisans et adversaires du rôle de la tuberculose émettent tour à tour des opinions aussi catégoriques l'une que l'autre, et il paraît difficile de se prononcer entre eux.

Tels sont donc les différents points que nous allons passer successivement en revue, mais, auparavant, il ne nous semble pas inutile de voir quelles ont été, jusqu'à maintenant, les opinions des différents auteurs.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

C'est en 1832 que Hodgkin rapporta 7 observations de malades caractérisées par des adénopathies plus ou moins généralisées, une splénomégalie et une cachexie progressive. Il est certain que, parmi elles, il existait des lymphadénies tuberculeuses et que, seules, deux ou trois méritent d'être retenues dans le cadre de la maladie qui a porté son nom.

Un progrès est accompli grâce aux études microscopiques, en particulier par Virchow, qui décrira les lymphosarcomes et les leucémies. Entre les leucémies et les lymphosarcomes, Cohnheim, en 1865, fait remarquer qu'il existe des états cliniquement comparables à la leucémie, mais qui, cependant, ne s'accompagnent pas des altérations sanguines habituelles. Il propose le nom de « pseudo-leucémies ». Ce terme va persister pendant longtemps et servir à désigner des affections que, actuellement, l'on tend à considérer de plus en plus comme distinctes les unes des autres. Il englobait, en effet, des maladies de nature néoplasique, d'autres certainement inflammatoires, d'autres enfin manifestement tuberculeuses.

Peu à peu, de ce groupe, qu'à la suite de Trousseau on appellera des adénies, ou mieux des lymphadénies, s'isoleront certaines entités morbides. Ce sera, d'abord, en 1893, la lymphosarcomatose de Kundrat. Un peu plus tard, Sabrazès décrira la tuberculose hypertrophiante des ganglions lymphatiques.

Déjà, quelques auteurs avaient remarqué que certaines adénopathies ne présentaient pas les caractères habituels d'un lymphadénome banal, et ils avaient proposé le terme de « lymphadénome métatypique ».

Ce n'est qu'en 1898 que Sternberg, élève de Paltauf, précisa, dans un mémoire resté classique, les caractères cliniques et anatomiques d'une affection que son maître avait déjà soupçonnée. Il la décrivit comme une variété atypique de tuberculose localisée au niveau des ganglions lymphatiques et de la rate. Dans les 15 cas qu'il étudiait, il retrouvait en effet, dans 13 d'entre eux, une association manifeste, histologique ou bactériologique, de tuberculose folliculaire typique et de lésions spéciales dont il donna une description précise. Il reconnut le polymorphisme

cellulaire des altérations ganglionnaires et décrit des cellules volumineuses, à noyau bourgeonnant et monstrueux qui, depuis cette époque, portent son nom.

Presque simultanément, en 1899, et sans avoir eu connaissance des travaux de Sternberg, Bezançon et Griffon, Bezançon et Clerc, à la Société Anatomique de Paris, publient deux observations de lymphadénome métatypique. Ils y décrivent des cellules à noyau irrégulier, et soulignent l'abondance des éosinophiles dans les ganglions lymphatiques.

A partir de cette époque, la lymphogranulomatose est entrée comme entité pathologique dans le domaine médical. Les principales discussions auront maintenant pour but de déterminer quelle est la place qu'elle occupe à côté des affections voisines du tissu lymphoïde et, surtout, quelle peut être son étiologie.

Nous n'insistons pas sur les différentes appellations qui lui ont été données. Désignée généralement, surtout dans les pays anglo-saxons, sous le nom de maladie de Hodgkin, elle est aussi désignée par les noms de granulomatose maligne, de granulome malin, ou sous celui de maladie de Paltauf-Sternberg.

Les discussions sur son étiologie ont été, comme nous l'avons vu, ouvertes par le mémoire princeps de Sternberg qui en faisait une variété de tuberculose. Mais, par la suite, de nombreux auteurs ne retrouvèrent pas avec la même fréquence l'association tuberculose-lymphogranulomatose. Ils en vinrent alors à douter de cette opinion première.

En 1912, Fraenkel et Much décrivent des granulations antiformino-résistantes et Gram-positives, qu'ils identifient d'abord à certaines formes spéciales du bacille de Koch, et qu'ils soupçonnent être l'agent pathogène de la lymphogranulomatose. Ils les retrouvent avec une grande fréquence dans les tissus granulomateux qu'ils examinent. Mais, là aussi, des recherches ultérieures ne sont pas toujours venues confirmer les premiers résultats.

Une nouvelle étape dans ce problème a été accomplie lorsque, après les recherches de Fontès, celles de Vaudremer, puis de Calmette, sont venues démontrer l'existence de formes filtrantes du bacille de Koch. Là encore, l'on pensa se trouver en présence de l'agent pathogène de la maladie ; mais l'expérimentation, pas plus que dans les cas précédents, ne vint démontrer le bien-fondé d'une telle opinion.

Aussi, à l'heure actuelle, le problème de l'étiologie de la lymphogranulomatose reste-t-il toujours posé. Le rapport de M. Titu Vasiliu, à la dernière réunion de la Société Anatomique, a montré quelle était encore l'incertitude de nos connaissances, et il semble aussi difficile d'accepter que de rejeter le rôle de la tuberculose.

Pendant que ces recherches d'ordre étiologique se poursuivaient, de

nombreux travaux précisait la clinique et l'anatomie pathologique de la maladie. En France, les thèses de Guggenheim, de Lacronicque, de Colrat, de Prieur, marquent autant d'étapes dans cette étude.

Enfin, le rapport de MM. Favre et Croizat, la monographie très documentée de MM. Chevallier et Bernard, ont apporté tout récemment le résumé de nos connaissances.

La notion du système réticulo-endothélial, la connaissance de sa physiologie et de sa pathologie sont autant d'éléments qui doivent entrer en ligne de compte dans une telle question.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

La lymphogranulomatose — nous n'avons en vue dans ce chapitre que les cas dont l'image histologique correspond à ce qu'on décrit plus particulièrement sous le nom de maladie de Paltauf-Sternberg — est une affection dont la spécificité clinique n'apparaît pas moins grande que la spécificité histologique. Elle paraît constituer véritablement une entité morbide dont le diagnostic est, dans certains cas, évident, tandis que, dans d'autres, ainsi que cela d'ailleurs arrive pour toutes les maladies, il est à ce point difficile à poser qu'un contrôle anatomique est indispensable. C'est tout d'abord à cette forme classique de la lymphogranulomatose que nous allons réserver cette étude. Pourquoi conserver ce terme, alors qu'il fut récemment combattu comme trop peu compréhensif ? Celui de granulomatose maligne serait peut-être en effet plus approprié à l'extension considérable des lésions sur tous les tissus mésenchymateux; mais il n'en reste pas moins que, dans l'immense majorité des cas, la maladie est primitivement une affection ganglionnaire, que son diagnostic se pose généralement avec d'autres adénopathies, et que ce terme de lymphogranulomatose nous paraît ainsi avoir l'avantage certain de bien indiquer les symptômes cliniques essentiels. Nous ne pensons pas que la dénomination d'adénie éosinophilique prurigène, à laquelle M. Favre n'attache pas actuellement la même importance qu'autrefois, doive être acceptée. Si le prurit et l'éosinophilie sanguine sont des symptômes d'importance primordiale lorsqu'ils existent, ils sont trop inconstants, d'après notre expérience personnelle, pour que l'on puisse les prendre comme qualificatifs de la maladie.

I. — FORME HABITUELLE DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

C'est essentiellement une maladie ganglionnaire. Les symptômes en sont bien connus :

A. — Début.

Les troubles de l'état général sont habituellement les premiers en date ; les malades se plaignent d'une fatigue progressive qui les empêche de travailler comme ils le voudraient. Ils se sentent anéantis et ne se trouvent bien qu'étendus sur leur lit. Mais les nuits leur paraissent souvent longues, entrecoupées qu'elles sont de périodes d'insomnie. L'appétit, parfois conservé, est généralement diminué, mais sans que l'anorexie prenne un caractère électif.

En même temps, surviennent de l'amaigrissement, de la pâleur. Ce teint du lymphogranulomateux est très spécial. Il est constitué par un fond d'anémie dont on ne retrouve pas, habituellement, dans l'examen du sang, une explication probante : le chiffre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine sont très proches de la normale. Il s'y surajoute une sorte d'aspect cireux qui n'est fait ni de sub-ictère, ni de pigmentation, encore que cette dernière puisse être observée. Des sueurs nocturnes sont fréquentes et si le malade consulte pour ces seuls troubles de l'état général, on pense à l'éclosion prochaine d'une tuberculose. Dans les deux cas, on a bien affaire au même état d'« imprégnation ».

La fièvre peut dès le début faire son apparition; irrégulière, à maximum vespéral, elle atteint 38°-38°5, parfois même davantage; son début, habituellement progressif, est dans certains cas brutal, et plusieurs de nos malades ont signalé que leur affection avait commencé par un état « grippal ». L'un d'eux prétendit (obs. 5) qu'avant l'apparition de tout autre symptôme, était survenu un phlegmon de l'amygdale. Un médecin l'aurait même incisé et du pus s'en serait écoulé. Ce n'est que quinze jours plus tard que les symptômes de l'affection seraient apparus. Simple coïncidence sans doute, mais, peut-être aussi, fait plus important : cet abcès ne serait-il pas le témoin de l'entrée dans l'organisme d'un agent pathogène qui, secondairement, aurait produit la lymphogranulomatose ? Il est d'ailleurs vraisemblable, en raison de l'habituel début des adénopathies au niveau de la région cervicale, que le virus pénètre par les voies aériennes supérieures; mais, ordinairement, il ne donne aucune trace de son passage et notre observation relate un fait exceptionnel.

Bientôt, le symptôme majeur de la maladie va apparaître : la tuméfaction ganglionnaire.

Dans l'immense majorité des cas, elle survient dans la région cervicale ou sus-claviculaire. Plus exceptionnellement, c'est la région inguinale qui est en cause, l'une des deux aisselles ou les formations lymphoïdes médiastinales ou abdominales; mais c'est à dessein que nous ne parlons pas du début de l'affection au niveau de la rate, de la moelle osseuse ou du poumon, parce que cela constitue une rareté clinique.

C'est la tuméfaction qui attire l'attention du malade en déformant la région où elle se produit; aucune modification des revêtements cutanés ne l'accompagne. Dans des cas assez fréquents, ces adénopathies sont douloureuses, comme si la cause infectieuse qui les produit marquait encore là sa présence. Ces douleurs préviennent même dans certains cas l'apparition de la tuméfaction; elles persistent et la palpation peut être suffisamment pénible pour que l'on ne puisse pas apprécier d'une façon complète les caractères de l'adénopathie.

Au début, les ganglions sont peu caractéristiques; ils sont constitués par des grosseurs de taille variable, dépassant fréquemment le volume d'une noix, très mobiles, isolées les unes des autres, et d'une consistance moyenne. De même que les symptômes généraux faisaient penser à l'existence d'une tuberculose, de même les caractères de l'adénopathie peuvent aiguiller le diagnostic dans le même sens. Ce n'est que progressivement que les manifestations ganglionnaires vont acquérir une individualité plus grande et permettre, à elles seules, dans certains cas, d'affirmer l'existence d'une lymphogranulomatose.

B. — Période d'état.

La séparation de cette période et de la précédente est toute arbitraire. Un des caractères essentiels de la lymphogranulomatose est une évolution progressive, entrecoupée de poussées évolutives et de phases de régression spontanée.

Les symptômes ganglionnaires sont ceux qui dominent la scène et ils possèdent le plus souvent une personnalité véritable. Ils peuvent être encore localisés dans une seule région, mais, habituellement, ils se sont déjà manifestés ailleurs. Dans l'aire ganglionnaire qui a été atteinte en premier, l'on constate une série de nodosités de taille extrêmement variable; les plus grosses peuvent atteindre ou dépasser le volume d'une mandarine, et produisent une déformation très marquée des téguments; les plus petites les entourent, leur formant une sorte de cortège. Au centre, la masse principale est constituée par l'adhérence d'adénopa-

thies multiples difficilement isolables les unes des autres, mais caractérisées par leur mobilité sur les plans superficiels et profonds.

Dans d'autres cas, il n'existe pour ainsi dire qu'une seule tuméfaction. D'emblée le groupe ganglionnaire qui a été atteint, s'est soudé en un bloc ; sa dureté, non pas comparable sans doute à celle des métastases des épithéliomas malpighiens, est très grande ; elle a été comparée à celle du cartilage ; on peut également la rapprocher de celle de formations kystiques liquidiennes soumises à une très forte pression. Il n'en est pas de même des adénopathies bacillaires, au niveau desquelles il est rare de ne pas constater, sur un de leurs éléments tout au moins, un ramollissement annonciateur d'une fistulisation prochaine.

Ces caractères sont ceux de l'adénopathie principale. Dans les autres régions ganglionnaires, l'on peut rencontrer des tuméfactions du même ordre, mais généralement moins accentuées. En cas d'adénopathie cervicale majeure, on ne constate, par exemple, dans la région carotidienne du côté opposé, ou dans l'un des creux axillaires, que quelques ganglions isolés les uns des autres et de volume moindre que ceux de la zone atteinte en premier. A mesure que l'évolution se poursuit, d'autres territoires ganglionnaires peuvent être envahis, à tel point que, comme dans notre observation 8, toutes les formations lymphoïdes périphériques se trouvent prises par la maladie. C'est alors un tableau de lymphadénie généralisée. Mais, là encore, il est habituel de constater des différences entre le volume des tuméfactions des diverses régions. Cette asymétrie a même été donnée comme un des aspects cliniques les plus importants des adénopathies de la lymphogranulomatose. Nous l'avons constatée à plusieurs reprises.

Si les caractères que nous venons d'énumérer sont ceux rencontrés fréquemment, on peut cependant trouver des cas dans lesquels ils n'existent pas. Cela tient parfois à la prédominance considérable de l'atteinte d'une région ganglionnaire qui fait que les autres paraissent sub-normales ; cela peut aussi être en rapport avec des facteurs qui nous échappent, étiologiques ou propres aux malades en question.

Le fait a été signalé et nous avons pu en confirmer l'exactitude dans un de nos cas ; l'adénopathie se manifeste par une tumeur unique, volumineuse, constituée par la réunion de plusieurs masses élémentaires, donnant cliniquement l'aspect d'une tumeur primitive (obs. 11).

Dans certains cas, la peau est amincie, rouge, et paraît prête à s'ulcérer. Cet aspect rappelle celui d'une tumeur maligne qui, usant les téguments, vient s'épanouir à leur surface. Nous l'avons constaté dans la région cervicale droite et sus-claviculaire d'un de nos malades, et cependant, non seulement la biopsie montra l'existence d'une lymphogranulomatose, mais les autres caractères cliniques étaient là pour indiquer

qu'il s'agissait bien d'une entité morbide du type Paltauf-Sternberg.

La palpation ne permet de se renseigner que sur les caractères des adénopathies dites périphériques; il est rare, tout au moins à une période relativement précoce de la maladie, qu'elle puisse être de quelque utilité dans l'appréciation des adénopathies abdominales, rétro-péritonéales. Ce n'est généralement que tardivement que ces dernières acquièrent un volume suffisant pour former une masse para-ombilicale que l'on peut percevoir. Ainsi que nous avons l'habitude de le faire, nous n'attendons pas l'apparition d'un symptôme aussi grossier pour soumettre, même en l'absence de toute poussée évolutive, ces régions lombo-aortiques à une radiothérapie préventive.

Les adénopathies médiastinales et celles des hiles du poumon sont, par contre, beaucoup plus faciles à explorer par la radiographie. Nous ne faisons que les signaler ici, nous réservant de les étudier ultérieurement, en même temps que les lésions pulmonaires qui leur sont très fréquemment adjointes.

Sur le même plan que les altérations ganglionnaires, l'on met, depuis Hodgkin, les lésions de la rate : affection ganglio-splénique, dit-on, de la lymphogranulomatose. Le fait est cliniquement exact dans certains cas; il l'est encore beaucoup plus du point de vue anatomique; mais il n'empêche que, très souvent, il est impossible de constater l'augmentation de volume de la rate. Ce n'est que dans trois de nos observations que cet organe était palpable, et dans une seule seulement qu'il atteignait un volume considérable, débordant le rebord des fausses côtes de 15 centimètres. Dans les autres cas, il fallait avoir recours à la percussion pour essayer de déterminer la splénomégalie. Si, dans certains cas, au cours de l'évolution, celle-ci apparut appréciable, dans d'autres elle se montra inexistante, autant qu'il est possible de tabler sur les résultats d'un examen exposé à tant de causes d'erreur que celui d'une percussion splénique. D'ailleurs, si nous nous référons aux poids de la rate qui sont consignés dans nos protocoles d'autopsie, nous voyons que celle-ci, même porteuse de lésions évidentes, ne présentait pas généralement un poids excédant beaucoup celui de la normale. Nous verrons qu'une explication de ce fait peut être donnée par les différences qui, à notre avis, existent dans les lésions spléniques : les unes, diffuses, intéressant d'emblée tous les éléments réticulo-endothéliaux de l'organe; les autres, circonscrites, d'aspect métastatique.

Nous pensons donc que, si une splénomégalie a une valeur diagnostique considérable, son absence ne doit en rien empêcher de penser à une lymphogranulomatose, si les autres symptômes de l'affection sont présents. A l'inverse, il est hors de doute, ainsi que M. Aubertin et d'autres auteurs en ont rapporté des cas, qu'il existe des lymphogranu-

lomatoses à forme splénique pure, tout au moins à son début, et qu'alors le diagnostic est vraiment impossible à poser avant l'apparition de tuméfactions ganglionnaires.

A côté des localisations ganglionnaires et spléniques, il serait logique, du point de vue de la pathologie générale, de placer les *localisations gastro-intestinales*. Elles relèvent en effet d'une atteinte des formations lymphoïdes du tractus digestif. L'existence de ces formes à l'état primitif paraît hors de doute, et nous verrons plus tard leurs principaux caractères.

De même, si le tissu lymphoïde est généralement le premier atteint, la *moelle osseuse* paraît, elle aussi, être le siège de lésions primitives. Ce fait n'est pas prouvé d'une manière absolue, mais certaines observations d'Askanazy indiquent cependant que, cliniquement tout au moins, ce fut l'atteinte osseuse qui révéla l'existence de la maladie. On peut en dire autant du poumon, bien que, là également, la lésion paraisse secondaire à une adénopathie médiastinale.

Après l'étude des caractères cliniques des localisations au niveau des organes hématopoïétiques, l'étude des *symptômes généraux* doit attirer notre attention.

L'amaigrissement est de règle. Assez modéré, il s'accompagne d'une asthénie particulièrement intense, qui s'est exagérée progressivement depuis le début de l'affection. La pâleur du malade frappe l'attention, ainsi que ce teint si particulier dont nous avons déjà signalé les caractères.

La fièvre fait rarement défaut, tout au moins dans les formes à évolution subaiguë. Quel qu'en soit le type, et à ce point de vue il y aurait lieu de faire de nombreuses différences entre les malades, elle est généralement caractérisée par son intermittence. Ce n'est qu'à une période plus tardive, qui annonce généralement l'imminence d'un dénouement fatal, qu'elle prend un type continu. Dans les formes chroniques, ainsi que cela se passe pour une maladie infectieuse quelconque, et en particulier pour la tuberculose, elle est absente. Notre malade (observation 10), atteint depuis huit ans d'une lymphogranulomatose, n'a jamais eu de température supérieure à la normale, en dehors d'épisodes manifestement indépendants de son affection.

A côté de ces symptômes généraux, nous placerons le *prurit*, bien qu'il soit classique de le ranger parmi les signes cutanés de la maladie. Ce prurit ne s'accompagne habituellement d'aucune lésion cutanée, tout au moins appréciable. Il paraît être en rapport avec des troubles généraux de l'organisme, d'une nature qu'il est sans doute impossible de

préciser et que l'on peut nommer « toxiques », pour ne pas préjuger de leur signification. Il manque souvent et n'a pas pour nous la valeur d'un symptôme majeur. Nous ne l'avons vu exister que dans 8 cas. Dans certains d'entre eux, il était même tellement faible qu'il fallait interroger les malades avec soin pour le découvrir; dans un cas cependant, il était extrêmement intense et s'accompagnait de lésions cutanées de prurigo; mais ce qui prouvait bien qu'il s'agissait là plutôt d'un état constitutionnel, aggravé peut-être par la lymphogranulomatose, c'est que les démangeaisons existaient depuis l'enfance du malade, quinze ans avant l'apparition des adénopathies.

Dans d'autres cas, le prurit s'accompagne de manifestations cutanées, également « toxiques » : érythèmes (observation 13), ou de localisations lymphogranulomateuses spécifiques (observation 6). Ces faits sont même parfois tellement accentués que le diagnostic de lymphogranulomatose peut se poser avec des affections qui, très vraisemblablement, lui sont différentes, telles que le mycosis fongoïde, la lymphogranulomatose cutanée bénigne de Schaumann. Leur constatation a permis de décrire des formes cliniques particulières (prurigo lymphadénique de Dubreuilh).

Malgré cela, le prurit n'est pas, à notre avis, un symptôme capital de la lymphogranulomatose. Si, lorsqu'il existe, son importance diagnostique est grande, il est par ailleurs trop inconstant pour que l'on puisse lui attribuer un rôle capital dans l'histoire de la maladie. L'appellation d'adénie prurigène ne paraît pas, par conséquent, un terme adéquat pour l'affection qu'elle désigne. Le milieu hospitalier où nous avons observé nos malades (Centre anticancéreux) peut, semble-t-il, expliquer dans une certaine mesure la rareté des accidents cutanés que nous avons pu étudier.

L'étude du sang apporte, à côté des symptômes fournis par l'examen clinique, un appoint généralement précieux en faveur du diagnostic de lymphogranulomatose. Dans toutes nos observations, sauf une, nous avons en effet constaté des modifications sanguines concordantes.

Leur expression est la suivante : l'anémie est loin d'être un symptôme de la lymphogranulomatose. On en est même surpris, lorsque l'on considère la pâleur de ces malades; alors qu'on s'attendrait à trouver un chiffre globulaire ou un taux d'hémoglobine très diminués, ceux-ci se montrent, dans la période d'état de la maladie tout au moins, et dans les formes d'évolution sub-aiguë, très voisins de la normale. Il est rare de constater un nombre d'hématies inférieur à 4 millions, et un taux d'hémoglobine au-dessous de 90 % (Tallquist). Plus tard, une anémie marquée peut survenir; mais, à notre avis, elle n'atteint jamais des chiffres qui puissent la faire comparer à une anémie pernicieuse.

Le chiffre des leucocytes est éminemment variable. Si nous ne considérons que les cas qui n'ont pas encore été traités, nous voyons que, dans l'un, il n'était que de 4600, tandis que, dans un autre, il atteignait 45.400 : très grosse différence, s'échelonnant de la leucopénie jusqu'au seuil de la leucémie.

Il serait intéressant de pouvoir dire si l'intensité de la leucocytose est en rapport avec une évolution particulière de la maladie. Dans notre cas à leucocytose élevée, il s'agissait d'une forme dont l'évolution s'est montrée particulièrement grave. Dix-huit mois se sont en effet écoulés depuis le début des premiers symptômes jusqu'à la mort du malade. Notre observation, caractérisée par sa leucopénie, est, à l'encontre, un exemple de lymphogranulomatose relativement bénigne. Nous serions donc tentés de penser qu'aux chiffres leucocytaires élevés correspond un pronostic sévère, tandis que des chiffres modérés coïncideraient avec une évolution plus lente.

Notre documentation sur ce point n'est pas assez étendue, d'autant plus que, parmi nos malades, il en est beaucoup qui sont venus nous voir, alors qu'ils avaient déjà subi un traitement.

La formule sanguine est caractéristique; elle comporte un pourcentage élevé de polynucléaires neutrophiles qui varie de 70 à 90 % et même plus. Cette polynucléose est absolument constante et, de même que la leucocytose, son intensité a peut-être une valeur dans le pronostic de l'affection.

Presqu'aussi constante est la diminution du nombre des lymphocytes. Nous n'avons en vue sous ce nom que les petites cellules à noyau fortement coloré, et à liseré protoplasmique grêle. Si, chez l'adulte, elles sont incontestablement moins fréquentes que chez l'enfant, leur pourcentage est cependant, d'après les ouvrages classiques, de 5 à 6 %. Or, il est fréquent que l'on n'en trouve dans la lymphogranulomatose que 1 ou 2 %. Parfois même, dans une formule faite sur 200 éléments, l'on n'en trouve aucun qui présente les caractères morphologiques que nous avons indiqués. Cette lymphopénie n'est souvent que relative, si l'on considère, d'une part, le chiffre élevé des leucocytes et le pourcentage également très élevé des polynucléaires. On la rencontre, au surplus, dans les formules sanguines de nombreuses affections de nature inflammatoire, s'accompagnant de leucocytose avec polynucléose.

Secondaire par rapport aux caractères que nous venons de voir est l'éosinophilie. Dans la forme ganglionnaire habituelle, non traitée, elle est souvent inexistante, ou tout au moins, ne dépasse pas le taux de 1 à 2 %. Qu'elle soit plus fréquente dans les formes à localisation cutanée, le fait est possible et l'on conçoit alors que l'on ait pu accorder à ces variétés le nom d'adénie éosinophilique prurigène. Elle est constituée

par des éosinophiles généralement normaux. Nous devons ajouter que, dans la littérature, à côté de cas où l'éosinophilie est nulle, il en existe d'autres où elle atteint des chiffres impressionnants : 70 % (Lincoln).

Les autres éléments habituels de la formule sanguine ne présentent que peu d'intérêt. Les polynucléaires basophiles sont inexistantes ou très peu nombreux (0,5 à 1 %). Les mononucléaires et les monocytes se partagent généralement le reste du pourcentage. On serait tenté de supposer que le nombre des monocytes pourrait être supérieur à celui de la normale, en raison de l'atteinte élective du système réticulo-endothélial par l'agent pathogène de la lymphogranulomatose. Ce que l'on peut dire, c'est que seul le chiffre absolu des monocytes est légèrement augmenté, mais pas plus que celui des mononucléaires de la lignée lymphoïde. La lymphogranulomatose n'est pas une affection que l'on peut ranger parmi les formes sub-leucémiques des réticuloses.

Certaines observations ont mentionné la coexistence d'une leucémie myéloïde et d'une lymphogranulomatose (Longcope). Leur rareté incline à penser qu'il s'agit là d'une coïncidence, encore que, ainsi que nous le verrons dans le chapitre de l'anatomie pathologique, il y ait une certaine ressemblance entre les lésions de la maladie de Paltauf-Sternberg et celles d'une myélose. Il faut noter en outre que, dans les cas s'accompagnant d'une polynucléose très accentuée, on peut rencontrer quelques métamyélocytes et quelques myélocytes. Le nombre de ces derniers est toujours très faible : 2 % environ, et ne paraît correspondre qu'à une irritation granulopoïétique exagérée de la moelle osseuse, telle qu'on peut la rencontrer dans des processus infectieux banaux.

Dans ces dernières années, l'on a insisté sur l'abondance des plaquettes sanguines; elles peuvent atteindre des chiffres de 4 à 500.000 et l'on a pu, là encore, faire un rapprochement entre cette hyper-plaquettose et le nombre des cellules de Sternberg, ce mégacaryocyte éventuel. De même, M. N. Fiessinger a montré que les hématies granulo-filamenteuses étaient très nombreuses, comme dans toutes les affections sanguines s'accompagnant d'une destruction globulaire. Celle-ci ne nous a pourtant pas paru, ainsi que nous l'avons vu, habituelle dans la lymphogranulomatose, ainsi que le chiffre des hématies l'indique.

Les caractères sanguins que nous avons décrits jusqu'ici sont ceux que l'on constate dans l'immense majorité des cas. On signale cependant parfois qu'à une période de début de la maladie, il peut exister de la mononucléose qui serait alors superposable à l'aspect histologique d'hyperplasie lymphoïde constaté dans les ganglions.

Notre observation 1 nous apporte un exemple de ces faits. Elle est la seule que nous avons pu relever. Elle se caractérise par la localisation stricte des adénopathies au niveau de la région cervicale et

sus-claviculaire droite. Cette localisation était même telle que nous avons essayé de traiter le malade par un curage ganglionnaire complet. Avant tout traitement, l'examen du sang montrait une leucopénie à 4600, avec une mononucléose de 29,5 %, tandis que les polynucléaires neutrophiles n'étaient que de 47 % et les éosinophiles de 0,5 %. Il n'existait aucune anémie. Par ailleurs, ce malade avait un état général excellent, il n'avait jamais fait de fièvre; sa cuti-réaction à la tuberculine était positive. C'était là tout un ensemble de symptômes aussi bien cliniques qu'hématologiques qui ne parlaient pas en faveur de la lymphogranulomatose. Cependant, l'examen histologique des ganglions permit d'affirmer qu'il s'agissait bien de cette affection et même d'une forme particulièrement typique. L'on peut, semble-t-il, interpréter ces faits par la date d'apparition relativement récente de la maladie, encore que la masse ganglionnaire cervicale existât depuis quatre mois et se manifestât par une volumineuse tuméfaction. Le cas est encore trop récent pour que nous puissions en tirer des conclusions précises, mais nous ne serions pas éloignés de penser qu'il s'agit là, non pas d'une simple forme clinique, mais peut-être d'une lymphogranulomatose d'étiologie différente de celle décrite classiquement sous le nom de maladie de Paltauf-Sternberg.

II. — FORMES CLINIQUES SPÉCIALES ET ÉVOLUTION

Adénopathies, splénomégalie, prurit, leucocytose avec polynucléose neutrophile, tels sont les symptômes majeurs de la lymphogranulomatose à sa période d'état. Ils nous reste à voir maintenant quelle en sera l'évolution.

Elle est, bien entendu, toujours mortelle, car le cas de Naegeli ne peut être accepté sans réserve et concerne vraisemblablement une maladie différente. Mais la façon dont la mort survient, varie suivant les cas et suivant les localisations de l'affection.

Nous diviserons ces formes évolutives non seulement d'après la prédominance des symptômes au niveau de tel ou tel organe, mais aussi suivant la rapidité du processus ou sa diffusion en dehors des organes hématopoïétiques.

A. — Formes d'après la localisation.

Il est rare que les formes localisées au système ganglionnaire aboutissent rapidement à la mort, lorsqu'elles sont reconnues suffisamment tôt. Un traitement radiothérapique peut en juguler l'évolution, mais

lorsque celui-ci est fait trop tard et que les adénopathies ont acquis un volume considérable, entraînant des troubles fonctionnels importants, la mort peut survenir. De ce point de vue, deux localisations sont particulièrement à redouter : celle au niveau de la région cervicale qui comprime le larynx et la trachée, et surtout celle dans le médiastin qui donne naissance à un syndrome de compression médiastinale plus ou moins intense.

Ce syndrome peut être celui d'une tumeur du médiastin antérieur, avec compression veineuse, aboutissant à un œdème en pèlerine et à une circulation collatérale. Il s'y surajoute presque toujours des phénomènes de compression du médiastin postérieur : pneumogastrique, récurrent (observation n° 5).

A l'opposé de ces cas strictement localisés au système lymphatique, sont ceux dans lesquels d'autres localisations sont survenues sur d'autres organes. Celles-ci sont tantôt assez limitées : poumon, plèvre; tantôt, au contraire, si généralisées que l'autopsie présente l'image d'une véritable diffusion néoplasique. Cliniquement, cette généralisation ne peut pas toujours être appréciée. Si l'hypertrophie du foie l'indique au niveau de cet organe, elle reste par ailleurs assez souvent silencieuse et la cachexie du malade indique seule son apparition. On a signalé des cas où les séreuses pleurales et péritonéales envahies étaient le siège d'un épanchement, réalisant une sorte de Fernet-Bouillant lymphogranulomateux.

Du point de vue biologique, il faut faire une différence entre ces deux variétés qui correspondent certainement à un état constitutionnel particulier du malade. Comment expliquer, en effet, que certaines lymphogranulomatoses restent très longtemps systématisées aux organes lymphopoïétiques, tandis que d'autres, rapidement, se généralisent dans tout l'organisme ?

La tuberculose offre chez l'enfant ce même polymorphisme; elle reste un temps plus ou moins long une affection ganglionnaire et peut guérir à ce stade; mais, parfois, survient une diffusion et c'est une granulie généralisée qui emporte le malade. Tel est un peu le cas dans la lymphogranulomatose.

La ressemblance est encore plus complète, car dans certaines formes, la maladie de Paltauf-Sternberg semble pouvoir, en dehors des organes lymphopoïétiques, se localiser en un point quelconque.

Les formes pulmonaires sont bien connues; elles peuvent exister seules, donner naissance à des symptômes qui en imposent pour ceux d'une tuberculose; deux de nos malades n'ont-ils pas été envoyés dans des stations climatiques, parce que ce diagnostic avait été posé ? C'est qu'en effet, les symptômes cliniques de la lymphogranulomatose pulmonaire sont extrêmement variables. Simplement d'ordre fonctionnel dans certains

cas: toux, douleurs thoraciques, ils sont, dans d'autres accompagnés de symptômes physiques : matité en un point quelconque du thorax, souffles et parfois même bruits surajoutés.

Leur diagnostic est sans doute facilité par l'examen radiologique, mais celui-ci est encore incapable de les différencier d'une façon certaine d'autres affections pulmonaires. L'existence constante d'adénopathies médiastinales et hilaires vient encore compliquer le problème. Nous n'insisterons pas sur les différents types radiologiques qui peuvent survenir. Nous renvoyons seulement à la partie anatomique de ce travail où ils seront envisagés. Nous verrons que, suivant les cas, l'on peut avoir à penser à une tumeur médiastinale, à un cancer primitif ou secondaire du poumon, à une tuberculose, à une sclérose pulmonaire, ou même à une affection banale telle qu'une broncho-pneumonie. Autant d'aspects radiologiques, autant de symptômes cliniques différents et sur lesquels il est inutile d'insister.

Le problème est d'ailleurs fréquemment compliqué par l'existence d'épanchements pleuraux, très typiques par leur symptomatologie, mais qui viennent voiler les symptômes pulmonaires sous-jacents.

Les *formes pleurales* de la lymphogranulomatose peuvent exister d'une façon presque pure ou tout au moins être le premier symptôme de la maladie (Ménétrier et Bertrand-Fontaine, Pruvost et Hesse). La ponction exploratrice montre un liquide dont nous étudierons les caractères, et qui ne présente généralement pas une formule cytologique à éosinophiles, ainsi qu'on serait tenté de le croire.

On peut multiplier ces formes locales de la lymphogranulomatose suivant la prédominance clinique de tel ou tel symptôme, et lorsque l'on aura décrit des *formes spléniques*, des *formes gastro-intestinales*, des *formes abdomino-pelviennes*, des *formes nerveuses*, des *formes osseuses*, l'on n'aura fait le plus souvent qu'une classification sans grand intérêt, car il est en effet presque toujours impossible de prouver que le début de l'affection s'est bien fait dans l'un de ses organes et n'a pas au contraire pris naissance, ainsi que cela doit se passer presque toujours, dans les ganglions lymphatiques de voisinage.

Nous retiendrons cependant les cas de lymphogranulomatose intestinale, dont notre collègue Busser a bien voulu nous donner une observation. Ils sont de ceux où l'on doit envisager le début lymphoïde extraganglionnaire de la maladie.

B. — Formes d'après l'évolution.

Elles nous semblent beaucoup plus importantes à considérer que les précédentes, parce qu'elles nous permettent de juger des différences considérables que la lymphogranulomatose peut revêtir suivant les individus. Si l'on avait besoin de prouver la nature inflammatoire de la maladie, on pourrait aussi, de ces caractères évolutifs, tirer des arguments à notre avis décisifs. Il existe sans doute des cancers aigus et des cancers chroniques, mais il n'existe pas à notre connaissance d'affection manifestement néoplasique dont l'évolution peut être aussi rapide que celle de la lymphogranulomatose.

1° *Formes aiguës*. — Les cas les plus typiques rapportés dans la littérature ont eu une évolution de quelques semaines. Il s'agit généralement de formes à localisation digestive qui, d'emblée, se sont accompagnées de fièvre, d'un état général grave, simulant par leur aspect clinique une typhoïde. Ce n'est le plus souvent que la vérification autopsique qui a permis de reconnaître que cette infection à allure de grande pyrexie relevait de la lymphogranulomatose. Il s'agit là cependant de cas exceptionnels, d'autant plus que certains peuvent prêter à confusion, aussi bien du point de vue clinique que du point de vue anatomique avec certaines affections que nous étudierons plus tard : réticuloses (cas de Letterer).

Personnellement, nous n'avons pas observé de formes à évolution aussi rapide. L'évolution la plus courte que nous ayons constatée est de treize mois (obs. 2). La plupart de nos cas d'ailleurs correspondaient au type classique à début ganglionnaire. Mais, dans deux d'entre eux, nous avons pu suivre attentivement un processus terminal à évolution rapide et à localisation presque unique sur un seul organe. Notre malade n° 5 est mort d'une lymphogranulomatose suraiguë à localisation strictement hépatique. Si celle-ci n'est survenue que deux ans après le début des adénopathies, elle évolua en trois semaines, et à l'autopsie, en dehors des lésions hépatiques, on ne constatait que quelques localisations ganglionnaires de très petit volume et quelques nodules spléniques. C'est vraiment l'atteinte du foie qui a produit la mort du malade. Les symptômes furent ceux d'une infection grave, accompagnée d'insuffisance hépatique progressive. En huit jours, le tableau clinique était constitué : température en plateau aux environs de 40°, état général extrêmement atteint, langue rôtie, phénomènes d'excitation psychique succédant à des phases d'abattement qui n'étaient pas sans rappeler ce que l'on voit dans les formes ataxo-adyamiques de la fièvre typhoïde. Pendant que ce syndrome infectieux se poursuivait sans se modifier d'une façon appréciable, survenait une série de symptômes d'ordre hépatique : sub-ictère

des téguments et des conjonctives, urine chargée de pigments et de sels biliaires, selles partiellement décolorées. L'examen du foie montra une hypertrophie progressive dont on pouvait quotidiennement apprécier les progrès ; en une dizaine de jours, l'organe était passé de 12 à 17 centimètres de hauteur sur la ligne mamelonnaire. Il devenait de plus en plus dur, sa surface de plus en plus irrégulière et, dans les jours qui précédèrent la mort, on pouvait très nettement percevoir l'existence de nodosités au niveau de son bord inférieur. L'obitus survint dans un état comateux.

Très comparable à cette localisation hépatique aiguë est celle que nous avons observée au niveau du poumon (obs. 9). Là encore, il s'agissait d'une lymphogranulomatose à début ganglionnaire classique, cervical, médiastinal et axillaire. Elle évoluait depuis deux ans lorsque nous eûmes l'occasion de la traiter. La radiothérapie fit très rapidement disparaître les tuméfactions ganglionnaires, en même temps que l'état général s'améliorait. Deux mois après ce traitement, on pouvait même considérer que la malade était dans un état de guérison clinique. Mais, un peu plus tard, des symptômes de reprise du processus apparurent, ainsi que de la fièvre, et il fut manifeste qu'une localisation médiastino-pulmonaire gauche était en cause. Elle amena la malade à la mort en un mois et demi, avec une température élevée, avoisinant généralement 39°, un état général de plus en plus précaire, encore que ne soient jamais apparus les signes de toxoinfection graves, comme chez notre malade précédent. Les troubles fonctionnels consistaient simplement en un peu de toux et une expectoration banale. Les signes cliniques, d'abord très frustes, consistèrent bientôt en une matité de presque tout l'hémithorax gauche reposant sur des signes de condensation pulmonaire massive au sommet, d'épanchement pleural à la base. Les radiographies en série permirent de suivre le processus de bout en bout :

A son premier séjour, la malade ne présentait que quelques adénopathies hilaires dont la plus grosse était du volume d'un œuf de pigeon et à contours nettement délimités, sans envahissement pulmonaire. Elles disparurent complètement à la suite de la radiothérapie. Lors de la dernière poussée évolutive à localisation pulmonaire, l'on vit tout d'abord une ombre de la région hilaire gauche, du volume d'une orange, à contours externes arrondis et flous, qui paraissait envahir de proche en proche le parenchyme pulmonaire. Une semaine plus tard, cette masse avait presque doublé et ses limites étaient devenues de moins en moins nettes. A partir de ce moment, il fut difficile d'en suivre l'évolution, en raison d'un épanchement pleural, mais la progression fut très rapide ; un cliché pris un mois environ après le début des accidents, et immédiatement après une ponction évacuatrice très complète,

montra une opacité totale de tout le champ pulmonaire gauche. C'est là le dernier document radiographique que nous ayons eu. L'état de la malade était en effet de plus en plus grave, sa température atteignait 40°; à la toux s'était surajoutée une dyspnée permanente, que des thoracenthèses furent incapables de soulager; il apparut une expectoration sanglante et, deux jours plus tard, la mort se produisit dans un état asphyxique. Chez cette malade, l'autopsie vint confirmer qu'à l'exclusion de petites nodosités spléniques et de quelques hypertrophies ganglionnaires lombo-aortiques, les lésions consistaient uniquement dans une localisation pulmonaire bilatérale. Mais alors que celle du côté gauche, vieille de six semaines, présentait, malgré sa diffusion, un aspect bien caractéristique de lymphogranulomatose, celle du côté droit, qui avait passé cliniquement inaperçue, était semblable à une broncho-pneumonie banale. Les caractères histologiques nous ont confirmé la rapidité très grande avec laquelle le processus a dû évoluer.

Ainsi donc, voici deux malades que nous pouvons comparer; après une radiothérapie ganglionnaire dont les résultats paraissaient excellents, survient une localisation stricte à un organe qui, évoluant d'une manière aiguë, entraîne la mort dans un cortège de signes infectieux très accusés. On peut être surpris de cette localisation en un seul point, alors que, habituellement, la mort des granulomateux se produit par suite d'une généralisation. On peut se demander si le traitement ne fut pas en cause; peut-être, en raison d'une brutalité trop grande, en déclenchant dans l'organisme une irruption de toxines diverses, l'a-t-il mis dans un état de moindre résistance qui favorisa le développement rapide de l'épisode terminal. Il resterait encore à savoir pourquoi cet épisode s'est ainsi localisé. Nous ne discuterons pas cette question à laquelle nous ne pouvons apporter de réponse, mais nous retiendrons ces observations comme l'exemple de poussées suraiguës au cours de l'évolution d'une lymphogranulomatose.

2° *Formes chroniques.* — Sans aller chercher des durées d'évolution extrêmement longues, telle que celle de vingt ans rapportée par Schmidt, l'on peut admettre qu'une lymphogranulomatose, qui évolue depuis quatre ou cinq ans, présente déjà un caractère de chronicité indubitable. De l'étude de nos observations, nous relevons en effet que la plupart d'entre elles concernent des malades dont l'affection a évolué entre un an et demi et trois ans. Chez deux d'entre eux, elle fut au contraire beaucoup plus lente.

M. B... (obs. 10) est actuellement dans un état satisfaisant et, cependant, sa maladie débuta en 1924, par des troubles de l'état général d'évolution lente et progressive : asthénie, fièvre passagère, amaigrissement. Ce n'est qu'en 1926 qu'apparurent les premières adénopathies dans la

région sus-claviculaire gauche, et ce n'est que deux ans plus tard, en 1928, que le malade commença à se faire traiter au Centre anticancéreux. A cette époque, l'on était en droit de considérer son état comme grave. Il présentait en effet des adénopathies généralisées : presque tous les territoires ganglionnaires étaient atteints, et, sur le cliché, on voyait un élargissement en masse de toute la partie supérieure du médiastin. La rate débordait de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Sans doute toutes ces localisations impliquaient seulement l'atteinte du système lymphoïde, ce qui doit être considéré comme d'une bénignité relative, mais leur diffusion était telle cependant que l'on pouvait s'attendre, dans un délai plus ou moins proche, à une généralisation plus importante. Il n'en fut rien; la radiothérapie amena une diminution progressive des adénopathies qui, à la suite de ces épisodes variés que l'on rencontre toujours au cours d'une si longue évolution, ont actuellement complètement disparu dans toutes les régions superficielles. Vers la fin de 1930, survinrent des phénomènes pulmonaires : toux, légère dyspnée, douleurs thoraciques, et l'examen radiologique indiqua que l'on se trouvait en présence d'une double localisation : l'une, à droite, sous forme d'une infiltration juxta-scissurale inférieure; l'autre, à gauche, sous l'aspect d'un nodule dans le lobe inférieur. C'était là une sorte de débordement du système lymphoïde, encore que le poumon, par ses éléments alvéolaires, puisse être rangé dans les organes à potentiel histiocytaire. Le pronostic aurait pu paraître sévère si nous n'avions pas eu la notion antérieure de l'heureuse influence de la radiothérapie. Celle-ci, encore une fois, fit son œuvre et, appliquée à plusieurs reprises, fit disparaître tous les symptômes pulmonaires. Il ne persiste actuellement plus qu'une légère tuméfaction sur le bord gauche du médiastin, au-dessus de l'aorte, qui paraît être en rapport avec une nouvelle adénopathie. Mais tout permet de penser qu'il sera possible d'entretenir le malade pendant longtemps dans un état satisfaisant.

Au cours de cette très longue évolution, il ne survint jamais de fièvre. C'est à peine si, au début d'une nouvelle poussée évolutive, la température atteignait 37°5, ou 37°7 le soir. Nous ajouterons que l'un des ganglions prélevés par biopsie montra l'image de formations folliculaires de structure très particulière au milieu du granulome. Elles ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une tuberculose, d'autant plus que toutes les inoculations furent négatives ; elles indiquent seulement que le processus lymphogranulomateux peut revêtir des aspects très particuliers, comme son évolution elle-même.

L'autre observation que nous désirons rappeler (obs. 13) est celle d'une femme de cinquante-huit ans, que nous pûmes suivre pendant cinq ans et dont la mort survint du fait d'une insuffisance cardiaque

plutôt que du fait de sa lymphogranulomatose. Elle avait présenté des adénopathies multiples dont les plus apparentes étaient deux masses axillaires comprimant les vaisseaux mammaires externes, et amenant ainsi un œdème considérable des deux seins. L'aspect était celui d'une tumeur mammaire bilatérale. Roëntgentherapie et curietherapie vinrent facilement à bout de ces adénopathies, et ce ne fut qu'au bout de quatre ans d'une évolution assez torpide, qu'apparurent des symptômes au niveau du poumon droit, accompagnés d'une légère température, d'une chute de l'état général, de toux et d'expectoration purulente. Ils se manifestaient à l'examen clinique et radiologique par une condensation du lobe supérieur droit. Ces phénomènes pulmonaires ne se développèrent qu'avec une lenteur extrême, mais bientôt apparurent de l'œdème des jambes, de la dyspnée, en même temps que le cœur devenait arythmique et que la tension artérielle cédait. Des traitements par divers toni-cardiaques purent momentanément pallier à la déficience du myocarde, mais celle-ci devint bientôt irrémédiable et entraîna la mort de la malade. L'autopsie confirma qu'en dehors des lésions du lobe supérieur droit, sur la nature desquelles il est d'ailleurs difficile de se prononcer, il n'existait que des adénopathies médiastinales de petit volume et quelques nodules dans la rate. C'est pourquoi, bien que cinq années d'évolution soient un temps relativement court, nous rangeons cependant ce cas parmi les formes à évolution chronique.

Ainsi que nous le verrons ultérieurement, nous avons essayé, par différentes recherches d'ordre biologique, de préciser quelle était la base de ces différences évolutives. Il semble, en effet, plus logique d'admettre que celles-ci sont en rapport, moins avec une virulence particulière de l'agent pathogène, qu'avec un état spécial du terrain du malade. C'est ce terrain dont nous aurions désiré reconnaître les caractères, mais nos recherches sur ce point sont encore trop imparfaites pour que nous puissions en tirer des conclusions précises.

Nous retiendrons donc de cette étude clinique, en dehors des grands caractères de la lymphogranulomatose, ses modalités évolutives extrêmement variables qui en font une affection polymorphe.

CHAPITRE III

ÉTUDE ANATOMIQUE

Si les foyers de lymphogranulomatose peuvent exister dans n'importe quel organe, ce sont indiscutablement les ganglions lymphatiques qui s'en montrent le siège de prédilection. Nous n'insisterons d'ailleurs sur les caractères macroscopiques de leurs lésions qu'autant que nous le jugerons utile pour le but que nous poursuivons.

Les ganglions présentent souvent un aspect suffisamment caractéristique pour qu'il soit possible, à l'examen macroscopique, d'affirmer leur nature exacte.

I. — ÉTUDE DES GANGLIONS PRÉLEVÉS PAR BIOPSIE

Il importe de choisir avec soin le ganglion sur lequel portera le prélèvement, car on sait que, non seulement l'aspect macroscopique, mais aussi l'aspect histologique, sont très variables suivant l'âge des lésions.

S'il s'agit d'un ganglion petit, satellite d'une masse plus volumineuse, très mobile et de consistance ferme, mais non dure, apparu depuis peu de temps, les caractères macroscopiques sont, en effet, souvent insuffisants pour permettre un diagnostic précis. La capsule périphérique est peu épaissie. La tranche de coupe diffère de celle d'un ganglion normal; elle offre un aspect uniforme dans lequel on ne trouve plus de limite entre la zone corticale et la zone médullaire qui se confondent. Sa coloration est pâle, gris rosé, tirant un peu sur le jaune. Elle rappelle celle de la « chair crue de poisson ». Mais il n'existe, à ce stade, ni travées scléreuses, ni plages nécrotiques. C'est souvent, à peu de chose près, l'aspect d'un ganglion inflammatoire banal.

Ce stade dure vraisemblablement peu de temps, et bientôt lui succède celui que l'on peut considérer comme caractéristique de la période d'état de la maladie.

A ce moment, le ganglion que l'on prélève peut être encore mobile, très facilement isolable, mais assez souvent il est plus ou moins

adhérent et se confond avec les ganglions voisins. Il existe alors une masse bosselée et irrégulière dont on ne peut guère séparer qu'artificiellement l'un des éléments constitutants. D'une dureté très grande, rappelant presque celle de l'adénopathie malpighienne secondaire, ce ganglion présente une capsule considérablement épaissie; de celle-ci des travées fibreuses s'échappent qui, sur une coupe, ébauchent ou forment, suivant l'ancienneté du processus, des cloisons annulaires qui morcellent la plage ganglionnaire. Celle-ci, dont la coloration est semblable à celle du ganglion jeune, est souvent parsemée d'îlots nécrotiques, généralement assez petits, de contours irréguliers, qui tranchent nettement sur le tissu avoisinant par leur couleur blanc jaunâtre. Au premier examen, ces îlots ressemblent un peu au caséum tuberculeux, mais celui-ci est généralement d'un jaune plus franc et forme des masses plus nettement arrondies qui ne deviennent polycycliques que par fusion réciproque; elles aboutissent aussi fréquemment à la formation de petits abcès, phénomènes que l'on ne voit jamais dans la lymphogranulomatose. Les observations de Lorrain et Rendu, de H. Durand, restent en effet isolées : il s'agissait d'ailleurs vraisemblablement, dans ces cas, d'une infection secondaire surajoutée au processus lymphogranulomateux.

La curiethérapie et la röntgenthérapie modifient cet aspect. Si l'on prélève un ganglion au cours du traitement, on y trouve des plages nécrotiques plus abondantes et des travées scléreuses plus épaisses. La transformation fibreuse devient même presque totale et l'on ne peut alors distinguer, sur la surface nacrée de la sclérose, que de petits îlots grisâtres, ponctiformes, qui représentent les derniers vestiges du granulome.

Cette évolution vers la fibrose se produit aussi spontanément, en dehors de toute action thérapeutique, mais elle n'atteint pas, à notre avis, un degré aussi accentué. Elle peut même être contemporaine des premiers stades de la maladie.

II. — ÉTUDE DES GANGLIONS PRÉLEVÉS A L'AUTOPSIE

La topographie des lésions granulomateuses est assez variable suivant l'évolution de la maladie. Tantôt exclusivement ganglionnaire, tantôt sans atteinte très marquée des ganglions, mais avec une généralisation plus ou moins diffuse à de nombreux organes, la lymphogranulomatose se présente généralement — et nous n'avons en vue ici que la forme habituelle de la maladie — sous un aspect mixte. Si les facteurs qui influent sur cette topographie échappent parfois totalement, il est des cas où l'on peut, au moins pour certains d'entre eux, émettre des hypothèses en apparence bien fondées. C'est ainsi que la rapidité de développement du

processus, l'absence ou la mise en œuvre trop tardive d'une thérapeutique efficace, permettent de comprendre que la mort puisse se produire par le seul jeu des troubles fonctionnels causés par les masses ganglionnaires.

L'une de nos observations (obs. 2) est, à ce point de vue, particulièrement démonstrative. A l'autopsie, seules existaient des lésions ganglionnaires, dont le volume, surtout dans les régions cervico-médiastinales, suffisait à expliquer le syndrome terminal de suffocation. La radiothérapie ne put être appliquée que beaucoup trop tard, et son effet n'eut pas le temps de se produire.

Ces adénopathies volumineuses sont très caractéristiques. Il est classique d'insister sur leur asymétrie. Cependant, habituellement, la plupart des territoires ganglionnaires sont surchargés d'un nombre considérable de nodules dont le volume varie de celui d'une noisette à celui d'une mandarine: certains ganglions sont bien isolés de leurs voisins, d'autres se réunissent en masses polylobées dans lesquelles ils se confondent, enrobés par une gangue scléro-lipomateuse. L'ensemble est d'une dureté très caractéristique, comparable à celle du cartilage. A la coupe, on retrouve l'image habituelle que nous avons déjà décrite.

Nous n'insisterons pas sur cette forme anatomique dont l'aspect est véritablement classique.

En opposition avec elle, nous placerons celles où les localisations viscérales dominent le tableau anatomique. Il peut s'agir dans ces cas soit de localisations d'emblée prédominantes, soit d'aspects simplement secondaires à un traitement par les radiations, qui a fait régresser les lésions ganglionnaires. Il faut alors rechercher celles-ci avec soin; si elles risquent de passer inaperçues, elles ne manquent jamais, mais restent localisées à certaines zones ganglionnaires profondes: régions cœliaque ou lombo-aortique, les plus inaccessibles — ou les plus négligées parfois — par la radiothérapie.

Il ne s'agit d'ailleurs là que de faits somme toute assez rares, et, dans la règle, lésions ganglionnaires et lésions viscérales s'équilibrent à peu près.

A côté de ces cas, on en rencontre d'autres qui diffèrent du type classique et sont particulièrement intéressants en raison des problèmes de diagnostic qu'ils posent.

L'association de tuberculose et de lymphogranulomatose en est un exemple. Dans notre observation 8, les ganglions présentaient les caractères macroscopiques qui tenaient de l'une et de l'autre affection. Il fallut l'examen histologique pour préciser avec netteté un diagnostic. D'ailleurs, en dehors de toute association, il peut être difficile, par le simple aspect extérieur, de dire quelle est la nature exacte d'une lésion ganglionnaire.

Nous avons là en vue un malade chez lequel le diagnostic clinique pouvait être hésitant entre une tuberculose ganglionnaire ou une lymphogranulomatose. Un ganglion prélevé par biopsie présentait à l'œil nu l'image vraiment typique de cette dernière affection : sa coloration, la présence de zones nécrotiques minimes, irrégulières, blanchâtres, l'importance de

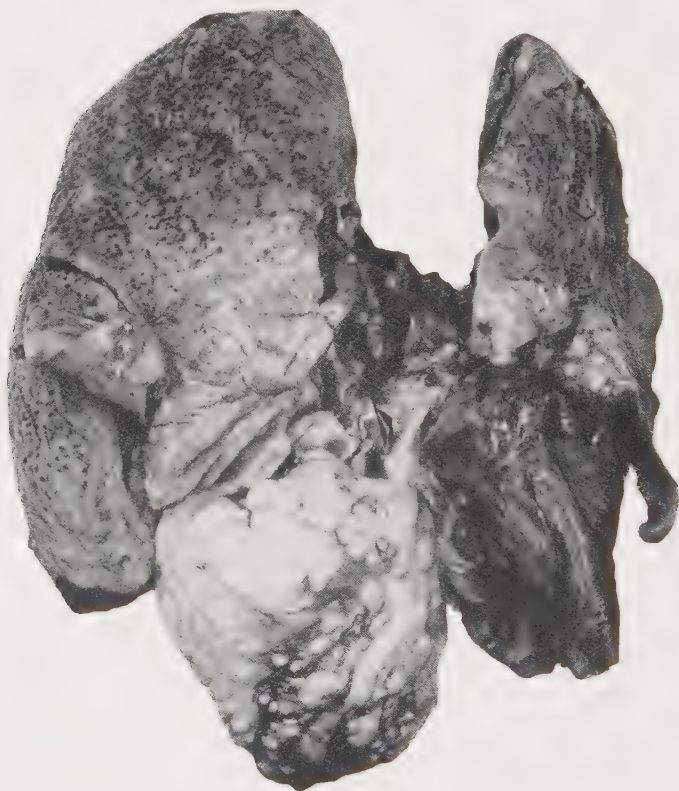


FIG. 1. — *Nodules « métastatiques » pleuraux et péricardiques (obs. 3).*

la sclérose capsulaire, tout était en faveur de la lymphogranulomatose. Et, cependant, l'histologie vint montrer qu'il s'agissait uniquement de bacillose. Dans un autre cas, une erreur semblable fut commise : il s'agissait là d'un ganglion néoplasique, secondaire à un épithélioma malpighien.

Si nous rapportons ces faits, c'est pour bien marquer qu'il faut être prudent en matière de diagnostic macroscopique, puisque des affections

pourtant très différentes peuvent donner des aspects comparables.

Nous citerons encore l'observation 11 ; à l'autopsie de ce malade, il existait, à côté d'adénopathies du type banal, une masse médiastinale volumineuse, d'un aspect très particulier. Elle formait un bloc compact engainant la trachée, les bronches principales et les gros vaisseaux de la base du cœur. De coloration assez uniforme, jaunâtre, caséiforme, elle renfermait des zones ramollies d'où s'écoulait une substance semblable à du pus. Quelques travées scléreuses la sillonnaient de place en place, mais ne permettaient pas de reconnaître une topographie ganglionnaire. L'on avait l'impression d'une prise en masse de toute cette région du médiastin, comme si l'on y avait coulé une substance plastique qui se serait moulée exactement sur les gros troncs aériens et vasculaires. Rappelons que, dans ce cas, il existait, au début, une tuméfaction cervicale droite également massive, recouverte d'une peau rouge et amincie et dans laquelle on ne pouvait isoler aucun nodule distinct. Histologiquement, il s'agissait pourtant d'une lymphogranulomatose absolument typique, riche en plages nécrotiques, sans aucune association de tuberculose. Qu'un tel aspect nécropsique soit en grande partie dû à l'effet des radiations, cela semble hors de doute. Cependant, les lésions cervicales étaient primitivement du même type apparent. Sans poser en aucune façon la question de savoir s'il ne s'agit pas là d'une forme particulière de lymphogranulomatose, nous croyons pouvoir faire un rapprochement, purement objectif, entre ce cas et les résultats expérimentaux obtenus par MM. Bezançon, Weismann-Netter, Oumansky et Delarue, chez le cobaye. Ajoutons que toutes les inoculations à l'animal sont restées, dans notre observation, complètement négatives.

Cette première étude macroscopique des ganglions nous laisse entrevoir le polymorphisme que peut revêtir la lymphogranulomatose dans des cas pourtant très typiques. Abordons maintenant l'étude des autres organes.

III. — LÉSIONS SPLÉNIQUES

Leur fréquence a été diversement évaluée. Bl. Falguière, dans une thèse toute récente, spécialement consacrée à la lymphogranulomatose de la rate, estime, après avoir passé en revue les opinions de nombreux auteurs, qu'elles existent dans environ 75 % des cas; ce chiffre indique l'importance de l'atteinte splénique, qui était considérée par Sternberg comme pathognomonique.

Si, dans quelques cas, les lésions sont purement du domaine de l'histologie, elles se manifestent habituellement par des modifications visibles à l'œil nu. Enfin, elles peuvent manquer (Aubertin et Destouches).

L'augmentation du volume de la rate est la règle : mais c'est une splénomégalie modérée. Aubertin et R. Lévy lui donnent un poids moyen de 400 à 600 grammes. Parfois très minime, elle est dans certains cas beaucoup plus accusée : 3 kil. 500 dans un cas de Strada et Navarro. Dans nos observations, sur 11 autopsies, il existait 9 fois des lésions spléniques, soit 81 %. Dans plusieurs d'entre elles, l'examen clinique n'avait pas révélé de matité appréciable.

C'est généralement à la coupe de l'organe qu'on en reconnaît les altérations; mais, dans certains cas, elles font des saillies nodulaires plus ou moins accentuées sous la capsule. Nous ne décrirons pas l'aspect classique de la *rate porphyre*, dont Benda a donné les caractères et que l'on retrouve fort souvent.

Mais il est une autre forme d'altération splénique qui nous semble avoir une importance au moins aussi grande. Nous l'avons vue, en effet, dans 6 cas.

La tranche de section de l'organe présente en nombre plus ou moins grand des nodules blanc jaunâtre de volume variable, les plus gros pouvant atteindre le calibre d'un œuf de pigeon. Ils tranchent nettement par leur coloration sur le tissu splénique avoisinant, ce qui leur donne un aspect de *métastases*, tout au moins d'un point de vue objectif : cette forme circonscrite de la granulomatosé splénique s'oppose ainsi à la forme diffuse.

IV. — LÉSIONS HÉPATIQUES

Là encore, on peut voir des aspects macroscopiques assez différents les uns des autres. Le foie ne participe que rarement au processus lympho-granulomateux. Il ne s'agit plus là de lésions habituelles comme celles des ganglions et de la rate, mais de lésions en quelque sorte contingentes que l'on ne voit ordinairement que dans les formes généralisées de la maladie.

Nous les avons rencontrées dans 4 cas. Le foie est hypertrophié, son poids oscillant entre 2 et 3 kilos.

A la surface de l'organe, il peut exister des trainées blanchâtres arborescentes qui dessinent un réseau sous-glissonien plus ou moins compliqué (obs. 3). Il s'agit là d'une *lymphangite granulomateuse*, ainsi que le prouve l'examen histologique.

A côté de cette lymphangite, il existe des formations nodulaires qui soulèvent la capsule. Mais on se rend mieux compte de leur forme et de leur nombre sur une coupe de l'organe. Ces *nodules granulomateux* sont quelquefois miliaires; dans d'autres cas, ils atteignent le volume d'une

noix. Ils paraissent nettement situés au voisinage des espaces portes, formant comme une sorte de grappe qui leur est appendue.

Distinctes par leur aspect sont les *infiltrations granulomateuses* des espaces portes, qui constituent des tractus blanchâtres plus ou moins épais.

Enfin, dans ce cas très spécial, sur l'examen histologique duquel nous

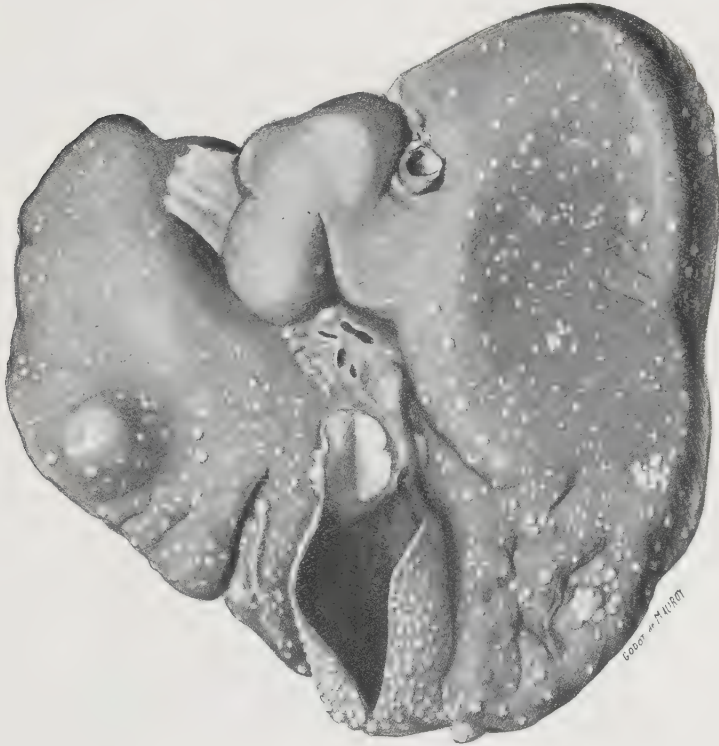


FIG. 2. — *Lymphogranulomatose hépatique et vésiculaire* (obs. 5).

insisterons particulièrement, et où il s'agissait d'une forme hépatique aiguë de lymphogranulomatose (obs. 5, fig. 2), le foie était littéralement bourré de nodules blanchâtres dont certains étaient petits, miliaires et dont la topographie ne présentait point la disposition portale habituelle. Ils paraissaient être enchâssés dans le parenchyme hépatique, s'en distinguant même parfois assez mal en raison de leurs limites imprécises. Cet aspect correspond à l'existence de lésions *intra-lobulaires*, plus diffuses que les précédentes.

V. — LÉSIONS PULMONAIRES

Elles sont encore plus polymorphes que ne l'étaient les lésions hépatiques, et la présence constante d'adénopathies médiastinales vient encore compliquer, non seulement l'interprétation des images radiologiques, mais aussi celle des pièces nécropsiques.

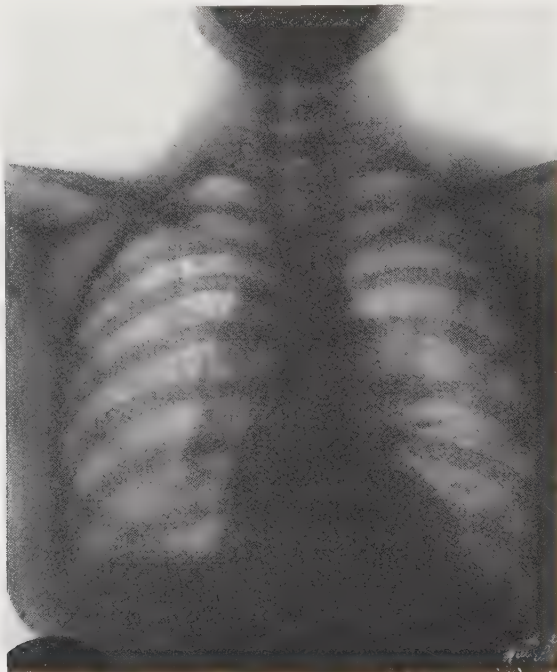


FIG. 3. — Adénopathies hilaires sans envahissement pulmonaire (obs. 9).

Il est en effet exceptionnel de trouver des lésions pulmonaires indépendantes d'altérations ganglionnaires médiastinales. Certains auteurs ont parlé de lymphogranulomatose primitive du poumon, et Versé en signale deux cas au début de sa monographie. Cependant, M. Favre, qui a étudié tout particulièrement cette question, dit n'en avoir jamais vu.

Parmi nos observations, il en est 8 qui présentaient des altérations pulmonaires et toujours elles s'accompagnaient d'adénopathies voisines. On peut décrire un certain nombre d'aspects macroscopiques :

1° *Infiltration médiastino-pulmonaire.* — Dans ces cas, la lésion ganglionnaire est la première en date et elle déborde la capsule périphérique du ganglion pour envahir le poumon au voisinage des gros pédicules broncho-vasculaires du hile; elle donne naissance à ces images hilaires floues, telles que celles qui existaient au niveau du poumon gauche de notre observation 9.

La limite irrégulière de ces infiltrations permet de les distinguer des

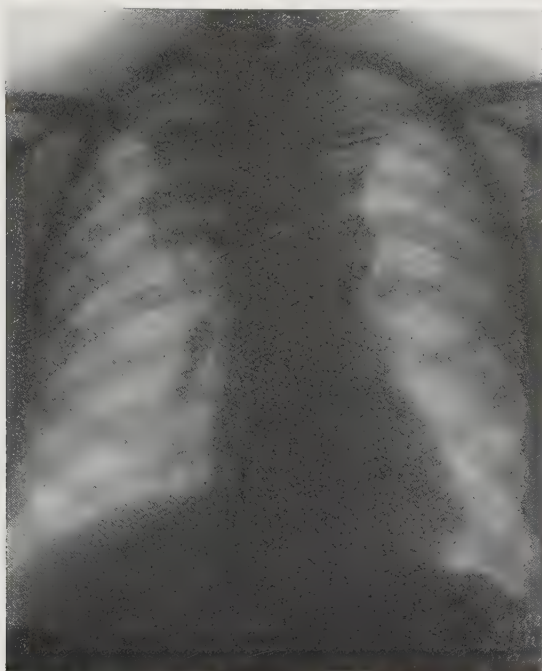


FIG. 4. — *Adénopathies médiastinales sans lésions pulmonaires* (obs. 11).

cas dans lesquels le poumon se trouve simplement refoulé, mais non envahi par une adénopathie de voisinage.

2° *Nodules pulmonaires volumineux.* — Ils présentent des aspects variables; tantôt bien arrondis, siégeant en plein parenchyme, ou au voisinage de la plèvre viscérale, ils donnent radiologiquement et à l'autopsie l'aspect de productions secondaires, « métastatiques »; tantôt, au contraire, — et cet aspect est considéré comme exceptionnel, — ils ont une topographie lobaire particulièrement nette. Notre observation 7 (fig. 7) en est un bel exemple. L'on conçoit que, dans ces cas, ainsi que

dans celui publié par Albot, Decourt et Soulas, le diagnostic puisse être hésitant avec celui de cancer du poumon. Des cavernes peuvent s'y former par élimination de foyers nécrotiques.

3° *Noyaux disséminés*. — La surface du poumon est parsemée d'une multitude de nodules plus ou moins volumineux, mais qui, généralement, ne dépassent pas la taille d'un noyau de cerise. Ces nodules sont habi-

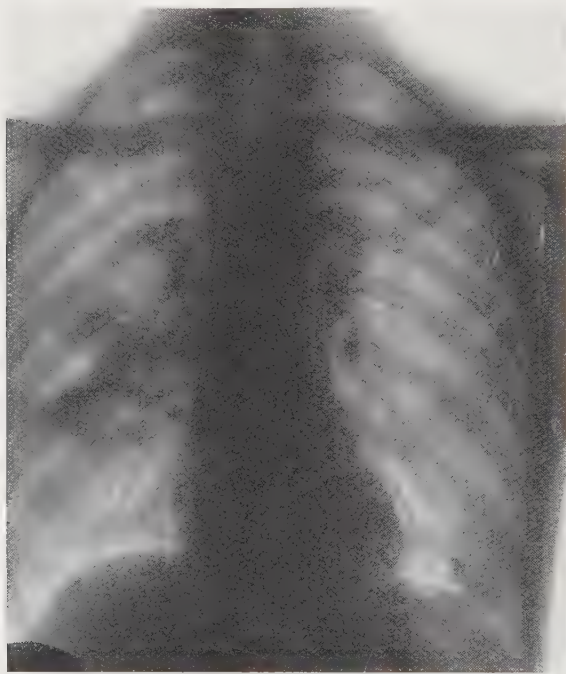


FIG. 5. — *Lésions pulmonaires droites à type d'envahissement juxta-scissural. Nodule « métastatique » à la base gauche (obs. 10).*

tuellement en rapport avec un fin réseau de lymphangite sous-pleurale.

4° *Lymphogranulomatose miliaire*. — Il s'agit là d'un aspect très rare. MM. Bezançon, Weismann-Netter, Oumansky et Delarue l'ont constaté dans certaines parties du poumon de l'une de leurs observations. Un cas beaucoup plus pur a été décrit par Gsell et s'accompagnait d'une dégénérescence amyloïde des régions centrales des nodules miliaires. Dans notre observation 8, l'on pouvait retrouver un pareil aspect en quelques points du lobe inférieur du poumon gauche.

5° *Sclérose pulmonaire lymphogranulomateuse*. — Celle-ci peut être primitive, mais il semble que, généralement, elle soit secondaire à une irradiation plus ou moins répétée. Le poumon est alors infiltré de plages blanchâtres, nacrées, qui crient sous le couteau et dont il peut être difficile de poser le diagnostic sur la table d'autopsie. Cette forme s'accompagne parfois de dilatations bronchiques; dans notre observa-

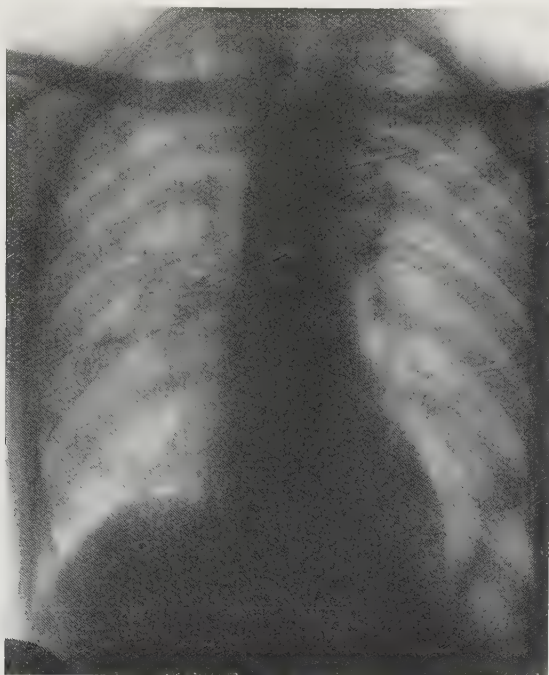


FIG. 6. — *Même observation*. — Aspect après radiothérapie.

tion 13, la nature granulomateuse de ces dilatations ne put pas être prouvée.

6° Enfin, la lymphogranulomatose est capable de donner naissance à des infiltrations étendues, qui peuvent en imposer pour une *broncho-pneumonie* banale. Le fait est rare ; certains auteurs vont même jusqu'à nier l'existence de ces formes « exsudatives », que d'autres au contraire opposent aux images habituelles, « productives ». Pour nous, aucun doute ne peut subsister. Notre observation 9 (fig. 10) en démontre la réalité. Si le poumon gauche y offrait l'aspect d'une infiltration à point de départ

hilaire, blanchâtre, d'allure « tumorale », le poumon droit, par contre, montrait à la partie inférieure de son lobe supérieur des lésions de type broncho-pneumonique. N'eût été l'existence de nodules bronchiques fibrineux, il eût pu s'agir d'une broncho-pneumonie quelconque, mais l'histologie vint prouver, ainsi que nous le verrons plus tard, que la lymphogranulomatose était bien en cause.



FIG. 7. — Adénopathies médiastinales et hilaires.
« Lobite » moyenne droite (obs. 7).

VI. — LÉSIONS PLEURALES

La pleurésie est un accident banal au cours de l'évolution de la lymphogranulomatose ; elle est généralement à liquide citrin, mais elle présente dans certains cas un liquide opalescent, chyliforme, plus rarement un liquide hémorragique ou purulent.

Tantôt cet épanchement ne s'accompagne d'aucune altération macroscopique visible des feuillets pleuraux. Il semble qu'il s'agisse surtout d'une pleurésie par compression lymphatique. Notre observation 2 en offre l'exemple et, dans ce cas, l'épanchement était nettement opalescent.

Tantôt, au contraire, la plèvre est parsemée d'un nombre plus ou moins grand de nodosités granulomateuses; celles-ci siègent soit au niveau de la plèvre viscérale et s'enfoncent plus ou moins dans la profondeur du poumon, soit sur la plèvre pariétale où elles forment habituellement un

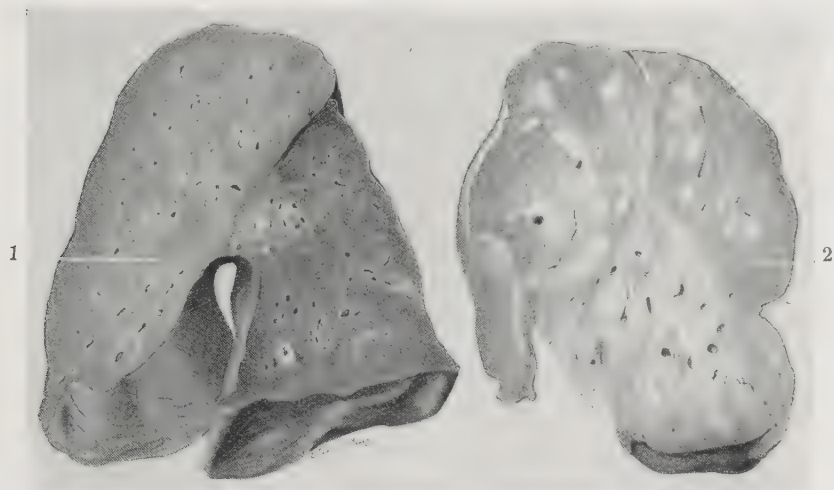


FIG. 8.

1. Poumon droit : aspect de broncho-pneumonie pseudo-lobaire du lobe supérieur.
 2. Poumon gauche : infiltration massive d'allure « tumorale ».
- (Obs. 9.)

chapelet de granulations dirigées parallèlement à l'axe des espaces intercostaux. Des arborisations lymphangitiques peuvent se surajouter à ces formations nodulaires qu'elles réunissent entre elles.

Fréquemment, altérations pulmonaires et pleurales coexistent. Des lésions tuberculeuses peuvent même s'y surajouter (obs. 8). Encore que la distinction macroscopique soit extrêmement délicate, elle est facilitée par l'aspect jaunâtre du caséum.

Bref, de toutes ces formes pleuro-pulmonaires, nous retiendrons ce fait qu'elles peuvent simuler de nombreuses affections très différentes les unes des autres : cancer primitif ou secondaire, tuberculose, sclérose, même broncho-pneumonie.

VII. — LÉSIONS OSSEUSES

Elles sont considérées généralement comme étant de même valeur que les lésions ganglionnaires et spléniques dans le tableau nosologique de la lymphogranulomatose. Très difficiles à reconnaître, elles échappent parfois à l'investigation radiologique et, à l'autopsie, il est impossible de passer en revue tout le squelette. Askanazy, qui s'est occupé tout spécialement de ces localisations osseuses, en distingue 4 aspects macroscopiques principaux ;

1° Foyers presque invisibles macroscopiquement ;

2° Foyers jaunâtres, d'aspect gélatiniforme, du volume d'une tête d'épingle ou d'un pois, qui ressemblent à s'y méprendre à des métastases néoplasiques ;

3° Foyers fibreux ;

4° Aspects cavitaires ressemblant à ceux d'une tuberculose osseuse.

Ainsi, au niveau du système osseux, nous retrouvons ce polymorphisme que nous avons déjà signalé à propos du poumon.

VIII. — LÉSIONS DES AUTRES ORGANES

Nous n'insisterons pas sur leurs caractères macroscopiques : elles ont tantôt l'allure d'une tumeur primitive ; l'on a pu le voir, par exemple, au niveau du tube digestif ; tantôt, au contraire, et plus fréquemment, elles se présentent sous l'aspect de nodules qui éveillent l'idée de métastases cancéreuses. Il faut noter que certains organes paraissent rarement envahis. Le rein, en particulier, est considéré comme étant exceptionnellement le siège de nodules lymphogranulomateux. Nous en avons cependant observé un cas, où il s'agissait d'un nodule situé dans la zone médullaire du pôle supérieur du rein droit (obs. 6).

Les lésions cutanées sont de différents ordres. Celles qui paraissent de nature toxique sont caractérisées simplement par une infiltration œdémateuse de la peau, tandis que celles qui sont en rapport avec une infiltration spécifique se présentent sous forme de nodules plus ou moins volumineux. Il est nécessaire de distinguer les cas où ces nodules se sont formés primitivement dans la peau, et ceux dans lesquels ils proviennent d'un envahissement de voisinage.

Enfin, les lésions du système nerveux que nous n'avons pas eu l'occasion d'observer, ont été récemment décrites d'une façon très approfondie par Favre et ses élèves, en particulier dans la thèse de C. Eugenis.

CHAPITRE IV

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Nous nous attacherons principalement, dans l'étude histologique de la lymphogranulomatose, à relever les caractères lésionnels qui nous paraîtront les plus propres à situer cette affection à la place exacte qui doit lui revenir, à côté des autres affections des organes hémopoïétiques.

Il est classique de décrire d'abord les lésions ganglionnaires, qui sont considérées, à juste titre, comme les plus importantes en raison de leur constance, et d'en classer les aspects histologiques en plusieurs stades : période de début, période d'état, période de sclérose terminale.

Encore qu'une telle classification soit sans doute artificielle, — car il est fréquent de voir coexister des lésions de différents ordres dans le même ganglion ou chez le même malade, — elle présente néanmoins le grand avantage de permettre un exposé plus clair des lésions de la lymphogranulomatose.

I. — LÉSIONS DES GANGLIONS LYMPHATIQUES

A. — Période de début.

Elles ont déjà été l'objet de notre part d'une courte étude à la réunion plénière de la Société anatomique. Elles présentent un intérêt tout particulier, parce qu'elles nous permettent de saisir le début même du processus lymphogranulomateux. D'autre part, leur connaissance est des plus utiles, car il est fréquent qu'une biopsie pratiquée sur un ganglion petit et mobile ne montre que des altérations précoces, d'interprétation très difficile. Quatre de nos observations nous permettent d'en faire une étude assez complète. Dans l'une (obs. 1), l'exérèse chirurgicale de tout le territoire ganglionnaire cervical droit permit d'étudier des ganglions très petits, du volume d'une lentille, qui déjà présentaient des altérations spécifiques. Chez les trois autres (obs. 4, 7 et 15), ce furent des pièces biopsiques ou autopsiques qui nous donnèrent ces documents.

L'aspect initial varie considérablement suivant les cas. Nous en distinguons trois types principaux :

1° *Aspect d'adénite subaiguë*. — C'est certainement le plus fréquent. La structure ganglionnaire est encore bien conservée; la capsule périphérique, la zone corticale avec ses follicules, la zone médullaire et ses nombreux sinus se reconnaissent aisément. Certaines plages ganglionnaires sont même absolument normales et ce n'est qu'en d'autres que l'on trouve quelques modifications, très légères ou, au contraire, nettement reconnaissables (fig. 9).

L'endothélium des sinus est en prolifération active au point d'en remplir presque totalement la lumière. Ses éléments ont un corps protoplasmique important, de forme souvent étoilée, dont les prolongements s'anastomosent avec ceux des cellules voisines; le noyau est assez petit, clair et toujours régulier. C'est là un aspect banal, « épithélioïde », que l'on rencontre dans de nombreuses inflammations ganglionnaires subaiguës, tuberculeuses ou non. Les follicules lymphoïdes du voisinage présentent un centre clair élargi dont les éléments tendent également à prendre cet aspect épithélioïde. D'autres follicules ne sont plus visibles et certaines plages offrent un aspect parfaitement homogène. Les lymphocytes sont les éléments cellulaires les plus nombreux, mais, à côté d'eux on remarque de rares plasmocytes, tels que polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et surtout des cellules plus volumineuses semblables à celles qui encombrant les sinus et qui appartiennent manifestement à la trame réticulaire de l'organe. Les capillaires sanguins sont très apparents, leur endothélium est turgescent et leur lumière remplit d'hématies (fig. 10).

Sans doute, la présence de quelques éosinophiles et l'hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux peuvent-elles mettre déjà sur la voie du diagnostic. Mais, à vrai dire, s'il fallait ne se baser que sur ces lésions, l'on serait souvent exposé à prendre une adénite banale pour une lymphogranulomatose, ou réciproquement.

Un tel aspect était réalisé par un ganglion mésentérique de notre observation 7. A un degré de plus, les cellules de type épithélioïde deviennent de plus en plus nombreuses; leur noyau commence à grossir et à devenir un peu irrégulier. Ce ne sont pas encore des cellules de Sternberg, mais elles en annoncent la formation et le diagnostic est alors possible. C'est à ces formes qu'Aubertin donne le nom de lymphogranulomatose sans cellules de Sternberg.

2° *Aspect d'hyperplasie lymphoïde*. — Décrit antérieurement par K. Ziegler, cet aspect a été retrouvé par de nombreux auteurs. Aubertin et R. Lévy en ont rapporté récemment une observation. L'image est celle

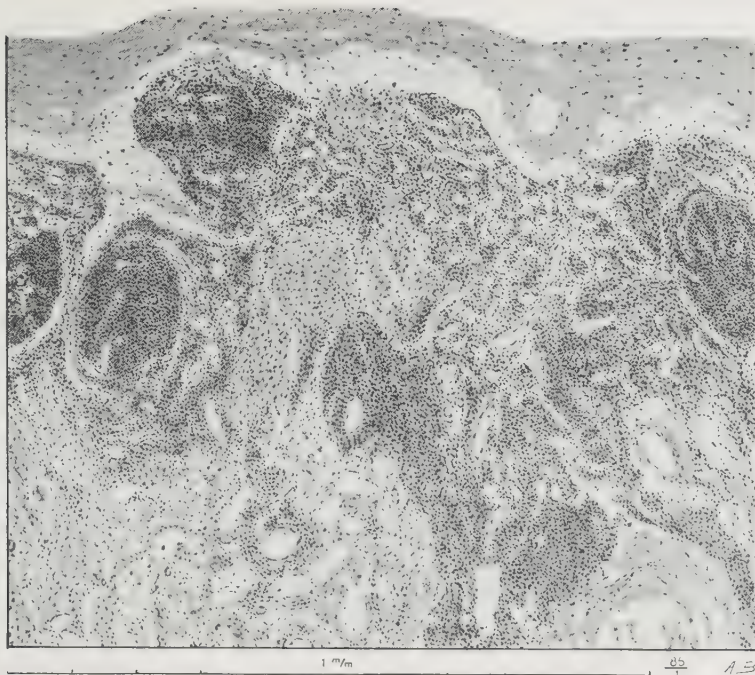


FIG. 9.
Ganglion mésentérique (obs. 7). — Structure générale encore conservée,
aspect d'adénite subaiguë banale.

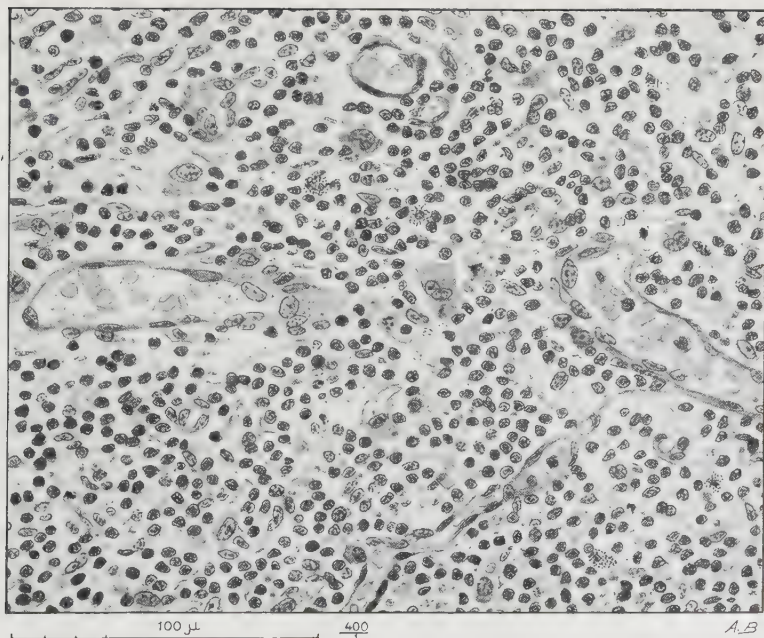


FIG. 10. — Même observation : détail des lésions initiales.

d'un ganglion leucémique et le diagnostic est encore plus difficile à poser que dans le cas précédent.

Dans une de nos observations qui n'est point rapportée à la fin de ce travail, parce qu'elle ne présente qu'un intérêt médiocre, une première biopsie avait permis d'examiner un ganglion dont les lésions étaient de ce type. Ce ne fut que trois mois plus tard qu'une deuxième biopsie montra des lésions de lymphogranulomatose typique.

A un faible grossissement, l'homogénéisation de la plage ganglionnaire est complète; follicules et sinus ne sont plus distincts. Il semble n'y avoir qu'une plage diffuse de lymphocytes, régulièrement tassés les uns contre les autres. C'est à peine si, en quelques points, se retrouvent quelques rares cellules de la trame, un peu hyperplasiées. Pas de polynucléaires, ni de plasmocytes, ni de fibroblastes. Cependant, à l'examen attentif de certaines régions, on remarque quelques cellules à protoplasma abondant, à noyau clair et poussiéreux, plus volumineuses que les cellules réticulaires banales dont nous avons parlé. Certaines ont un noyau bourgeonnant ou multilobé; d'autres sont même en mitose: ce sont des caractères qui déjà sont ceux de la cellule de Sternberg; mais ils sont tellement peu accentués qu'il faut un examen approfondi pour les mettre en évidence (fig. 11).

3° *Aspect d'hyperplasie réticulaire.* — Dans cette troisième variété, ce qui domine l'image histologique, c'est la prolifération considérable, non seulement des cellules endothéliales, mais surtout des cellules réticulaires de la charpente.

Ces cas sont parfois un peu différents d'une lymphogranulomatose typique et se rapprochent davantage, par certains de leurs caractères, des *réticuloses leucémiques* ou *aleucémiques*, dont nous verrons plus tard les principaux types. Notre observation 15 en est un bel exemple. Dans les mailles d'une trame conjonctive épaissie, on ne voit presque que des cellules volumineuses, à protoplasma finement granuleux, à noyau tantôt régulier, tantôt un peu bourgeonnant ou hyperchromatique. Certaines cellules sont multinucléées. A côté d'elles, il n'existe pas de polynucléaires, très peu de plasmocytes; seuls quelques lymphocytes persistent çà et là. Si nous avons étiqueté ce cas lymphogranulomatose, c'est parce que, dans la rate, à côté des mêmes lésions d'hyperplasie réticulaire, nous avons trouvé des nodules scléreux, émaillés de la réaction cellulaire polymorphe qui est celle du granulome le plus typique.

Ces lésions initiales de la lymphogranulomatose montrent donc que la réaction tissulaire est tantôt complexe et à type inflammatoire, tantôt plus univoque et à type tumoral. Elle intéresse alors, dans ce dernier cas, l'une ou l'autre des deux lignées cellulaires de l'organe: celle différenciée des éléments lymphocytaires et celle, plus jeune, des cellules mésenchymateuses de la trame.

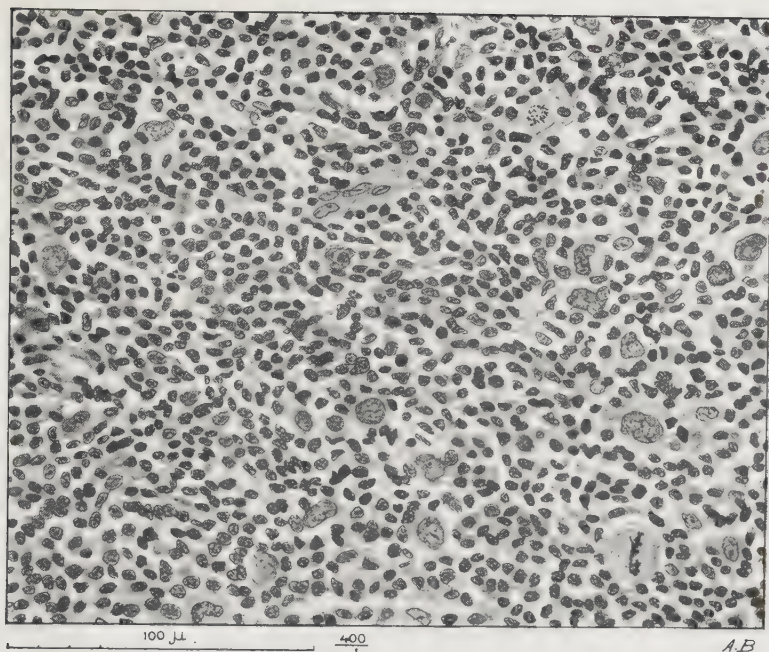


FIG. 11. — Type d'hyperplasie lymphoïde. — Le dessin a été exécuté dans une région où les cellules réticulaires hyperplasiées sont particulièrement nombreuses. En d'autres points, elles sont complètement absentes.

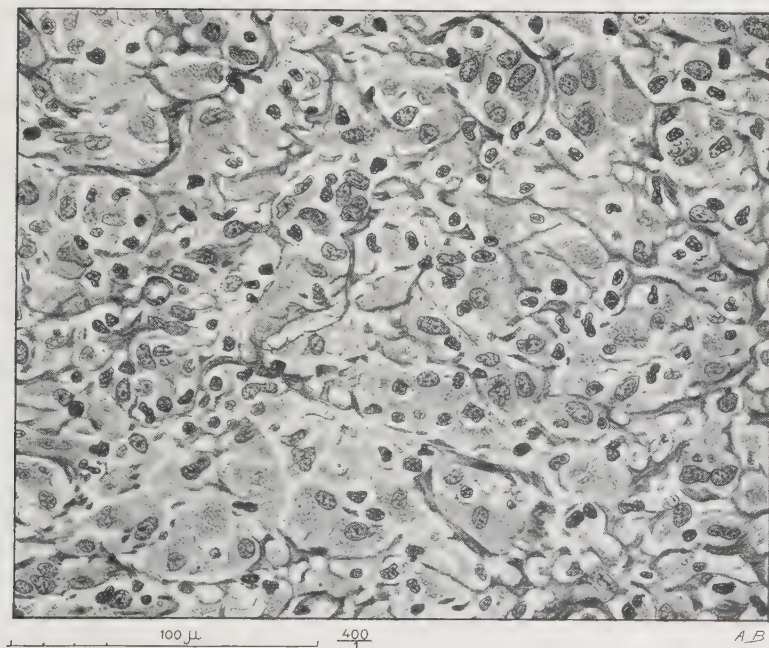


FIG. 12. — Aspect d'hyperplasie réticulaire presque pure (obs. 15).

B. — Période d'état.

On peut y rencontrer, ainsi que L. Cornil le fait remarquer, une certaine variabilité des aspects histologiques, comparable à celle des lésions initiales. Mais, généralement, c'est l'image classique du granulome, tel que l'a décrit Sternberg. MM. Favre et Croizat, dans leur rapport, se sont attachés à en faire une étude minutieuse et à montrer la valeur pathologique de ses différents éléments constitutants.

Le diagnostic de la maladie à cette période est d'une grande facilité : le polymorphisme cellulaire, les grandes cellules monstrueuses de Sternberg, l'ébauche de sclérose composent un ensemble sur lequel il est impossible de se tromper.

Les éléments constitutants du granulome sont tantôt des éléments mobiles, tantôt des éléments fixes. Ceux-ci appartiennent manifestement, ainsi que nous l'avons vu dans l'étude des lésions de début, à la trame réticulo-endothéliale du ganglion. Il s'y ajoute quelques fibroblastes. Quant aux éléments mobiles, il en est qui sont d'origine sanguine, mais il est vraisemblable — et c'est la conclusion à laquelle M. Favre était arrivé — que la plupart d'entre eux sont d'origine tissulaire et se sont formés *in situ*, par métamorphose des cellules ganglionnaires.

1° *Eléments mobiles.* — Les *polynucléaires neutrophiles* se rencontrent avec une fréquence variable. Il faut souvent les rechercher avec soin ; mais, parfois, ils forment de petits nodules où ils existent presque seuls et qui donnent l'impression de micro-abcès. Nous avons vu, cependant, que la lymphogranulomatose ne suppurait jamais. En effet, ces polynucléaires ne sont pas pycnotiques.

Les *polynucléaires éosinophiles* ont, de l'avis unanime, une importance plus grande dans le diagnostic de la lésion. Là aussi, des différences considérables existent suivant les cas. Il en est chez lesquels l'éosinophilie tissulaire fait presque complètement défaut. Pour notre part, nous ne l'avons jamais vue manquer complètement. Dans un même ganglion, des plages entières sont absolument dépourvues d'éosinophiles, tandis qu'ailleurs existent des amas parfois très denses. On a prétendu faire un rapprochement entre l'évolution grave de certains cas et l'abondance des éosinophiles. En réalité, nous n'avons jamais vu de corrélation entre ces deux facteurs. L'éosinophilie nous paraît trop inconstante pour que l'on puisse lui attribuer une valeur pronostique aussi importante. Il nous a semblé toutefois (obs. 11) qu'elle était conditionnée, jusqu'à un certain point, par la radiothérapie. La masse médiastinale

qui amena l'asphyxie de notre malade était, en effet, bourrée en certaines régions, au voisinage surtout des plages nécrotiques, d'éosinophiles particulièrement nets.

Les éosinophiles ne sont pas tous des polynucléaires ; certains ont un noyau plus volumineux, unique et même, ainsi que M. Favre l'a bien montré, une chromatine dont la disposition rappelle celle du noyau des plasmocytes.

Les *lymphocytes* et les *plasmocytes* ne présentent pas de caractères très particuliers. Là encore, il existe des variations considérables suivant les cas, ou même suivant la région examinée.

Certains auteurs ont décrit, à côté des cellules précédentes, des globules rouges nucléés (Carmona). On a même signalé des myélocytes neutrophiles. Ceci pose la question des rapports de la lymphogranulomatose avec les leucémies ; nous l'envisagerons plus loin.

2° *Éléments fixes*. — Les *fibrocytes* sont constants dans le granulome malin. Ils sont d'autant plus nombreux, semble-t-il, que la lésion est plus ancienne et ce sont eux qui, en partie, conditionnent l'apparition de la sclérose. Ils présentent les caractères habituels de toute cellule conjonctive et sont situés au voisinage de fibres collagènes plus ou moins épaisses.

Ce sont les *cellules de Sternberg* qui sont les éléments de beaucoup les plus importants. On les a considérées longtemps comme absolument pathognomoniques de la lymphogranulomatose, opinion trop absolue, puisque l'on peut retrouver des aspects cellulaires analogues dans des processus inflammatoires ou tumoraux voisins.

L'origine de ces cellules de Sternberg ne fait pour nous pas l'ombre d'un doute ; elles proviennent aussi bien des éléments endothéliaux que des éléments réticulaires du ganglion lymphatique. Tous les points de transition existent, en effet, dans les lésions récentes, ce qui permet d'affirmer une telle origine. Elle est d'ailleurs unanimement reconnue aujourd'hui. Cependant, certains auteurs, et en particulier P. Masson, pensent que la cellule de Sternberg peut provenir également des plasmocytes. Dans son *Traité des Tumeurs*, un dessin montre cette origine plasmocytaire de façon évidente, mais il ne doit s'agir là que de cas tout à fait exceptionnels que, pour notre part, nous n'avons pas observés. Si l'on voit quelquefois, en effet, des plasmocytes plus volumineux que normalement, à noyau très chromatique, il y a encore loin de ceux-ci à la cellule de Sternberg caractéristique.

Du point de vue morphologique, la cellule de Sternberg revêt deux types principaux : un type mégacaryocytaire et un type langhansien. Celui-ci est le moins fréquent ; il fait défaut complètement dans la plupart des cas ; dans d'autres, au contraire, on le retrouve, mais toujours associé

à des formes mononucléées. Il était particulièrement fréquent dans nos observations 8 et 15, dans lesquelles existait une association de lymphogranulomatose et de tuberculose. Cependant, la différence était patente entre la cellule géante tuberculeuse et la cellule géante lymphogranulomateuse. Alors que la première avait ses noyaux toujours périphériques, plus ou moins pycnotiques, la seconde présentait des noyaux à disposition irrégulière, souvent centro-cellulaire, toujours arrondis, relativement peu colorés. Si l'on ne peut pas confondre la cellule géante tuberculeuse avec la cellule géante lymphogranulomateuse, il n'en reste pas moins troublant de constater la coïncidence des deux éléments et de voir, par contre, que la cellule langhansienne fait souvent défaut dans les cas où il n'existe aucune tuberculose avérée. Notre documentation est sur ce point trop peu étendue pour que nous puissions en tirer des conclusions du point de vue de l'étiologie de certains cas.

Dans l'observation 10, ces plasmodes revêtaient une forme très spéciale et se faisaient remarquer par leur taille volumineuse et par les très nombreux noyaux clairs qu'ils contenaient. Ils siégeaient au centre de nodules dont la structure folliculaire était évidente. Ils y étaient entourés par des éléments de type épithélioïde, des lymphocytes et quelques polynucléaires à granulations parfois éosinophiles. Cet aspect, qui eût été celui d'un follicule tuberculeux, si le plasmode central n'avait pas revêtu de tels caractères, siégeait en plein tissu lymphogranulomateux. Les colorations microbiennes sont restées négatives, de même que les inoculations au cobaye.

La forme mégacaryocytaire de la cellule de Sternberg est bien connue; on en a décrit les différents aspects avec un luxe de détails considérable. Elle ressemble, par plus d'un de ses caractères, aux mégacaryocytes de la moelle. MM. Favre et Croizat, qui se sont attachés à l'étude du chondriome de cette cellule, ont montré que, là encore, l'analogie avec le mégacaryocyte était très grande: la lymphogranulomatose serait sans doute une inflammation, mais une inflammation à type de métaplasie myéloïde. Il nous semble que les caractères sur lesquels pourrait être basée une telle hypothèse sont peut-être un peu fragiles et qu'actuellement, tout au moins, aucune preuve formelle ne peut être donnée de la potentialité myéloïde du granulome.

Les cellules de Sternberg, quelle que soit leur origine et quelle que soit leur structure, sont en nombre très variable, non seulement suivant les cas, mais aussi, chez le même malade, suivant l'organe examiné. Ces différences locales enlèvent un peu d'importance aux variations qui peuvent exister. La distinction de deux stades dans la période d'état de la lymphogranulomatose: un premier stade simplement granulomateux, et un deuxième appelé dysplastique, correspond, sans

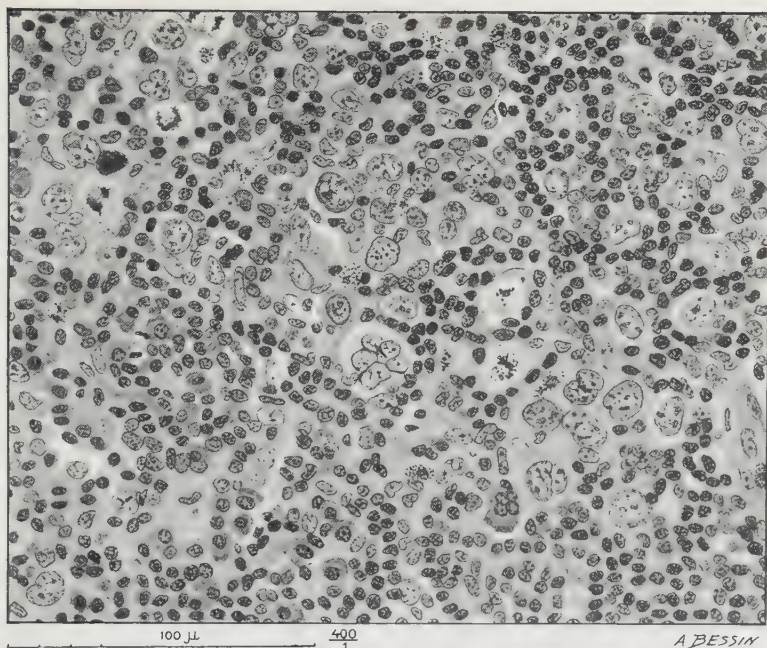


FIG. 13. — Granulome à sa période d'état.

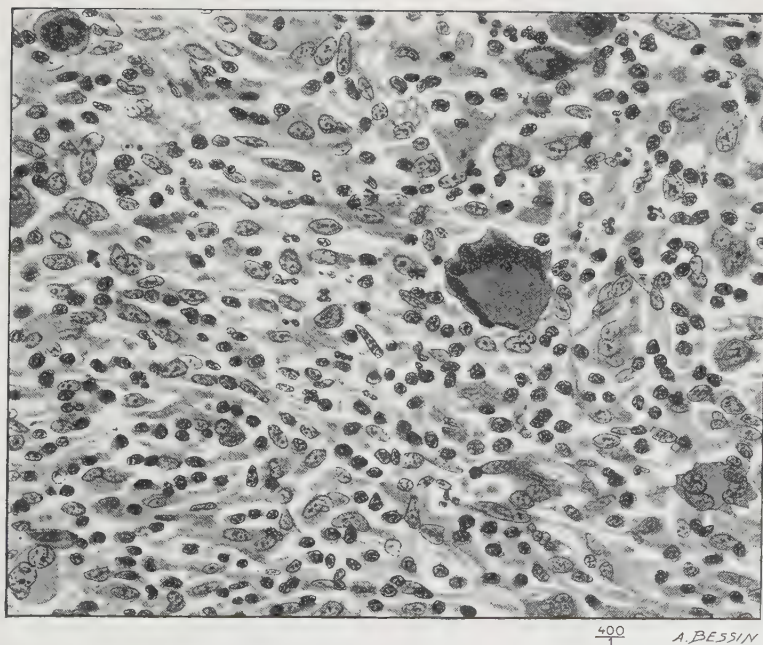


FIG. 14. — Granulome à sa période d'état. Cellule de Sternberg à type langhansien. — Remarquer sa similitude avec la cellule géante tuberculeuse. Il s'agit d'un cas de lymphogranulomatose cependant pur apparemment (obs. 2).

doute, à une image morphologique. Il serait plus intéressant de savoir si elle est en rapport avec des caractères cliniques ou évolutifs différents de la maladie. On serait, en effet, tenté de penser que les cas dans lesquels les cellules de Sternberg sont nombreuses et très atypiques ont une évolution plus grave et plus rapide que les autres et que ce serait eux qui donneraient le plus volontiers des généralisations viscérales. A l'opposé, les formes dans lesquelles prédomine la réaction inflammatoire seraient, au contraire, d'un pronostic meilleur et auraient une évolution plus lente. Il nous a semblé, à l'examen de quelques observations personnelles, que cette distinction pouvait être maintenue. Certains cas, à évolution rapide (obs. 8), présentaient, en effet, une richesse considérable en cellules de Sternberg, souvent très atypiques. Mais, par contre, dans l'observation 10, qui est justement remarquable par sa lenteur d'évolution, la survie étant actuellement de huit ans, la première biopsie avait montré une plage ganglionnaire surchargée d'éléments de Sternberg. Il est donc impossible, à notre avis, d'étayer à coup sûr un pronostic sur ce simple aspect histologique.

Les caractères généraux des éléments cellulaires qui émaillent le granulome étant décrits, il nous reste à voir certains autres caractères histologiques qui s'observent couramment.

Les vaisseaux sont toujours très nombreux. Ils sont constitués par de petites cavités à structure capillaire, entourées d'un endothélium turgescent et généralement remplies de sang. Ces vaisseaux sont quelquefois si nombreux qu'ils semblent avoir participé à la prolifération cellulaire voisine. Dans certains cas, l'endothélium qui les tapisse n'a pas seulement des éléments un peu plus volumineux qu'à l'état normal : ils sont franchement monstrueux et certains même ont la morphologie de la cellule de Sternberg. Les uns sont encore adhérents à la paroi conjonctive, les autres paraissent libérés et prêts à faire irruption dans le torrent circulatoire sanguin ou lymphatique. Les deux observations 8 et 15, où nous avons constaté ce fait, concernaient, toutes deux, des lymphogranulomatoses dont l'évolution fut particulièrement rapide. Il est logique de penser que l'atteinte plus marquée des éléments endothéliaux doit être un facteur de généralisation plus rapide de la maladie.

Les foyers de nécrose sont la règle. Ils sont déjà visibles macroscopiquement, mais, dans les ganglions non traités, ils sont généralement assez petits. De contours irréguliers, ils sont constitués par une substance éosinophile qui se distingue du caséum tuberculeux par ce fait qu'elle conserve fréquemment la forme des éléments préexistants. Elle ressemble ainsi à une nécrose ischémique, fait que l'on conçoit en songeant aux oblitérations artérielles ou veineuses, qui sont fréquemment rencontrées. Au voisinage de ces foyers nécrotiques, les polynucléaires

sont assez nombreux, de même que les cellules de Sternberg. Dans les ganglions prélevés après radiothérapie (obs. 2), la nécrose est très étendue, mais elle relève là d'un processus différent de celui de la nécrose spontanée.

En rapport sans doute avec ces phénomènes de mort cellulaire, sont les plaques d'allure xanthomateuse que l'on rencontre assez rarement.

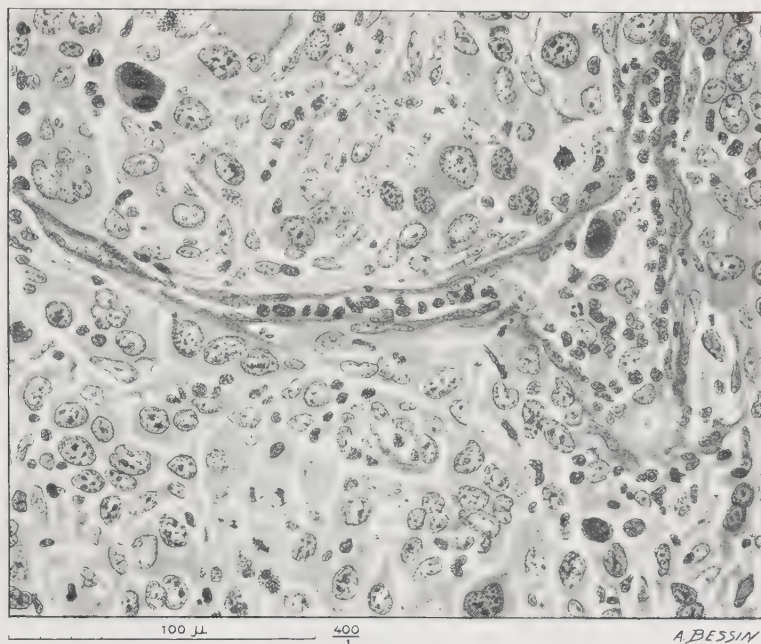


FIG. 15. — Granulome à sa période d'état. Lésions vasculaires (obs. 8).

Elles sont constituées par des cellules polygonales, à protoplasma spongieux, et à noyaux petits, qui, en aucun cas, ne prennent une morphologie de cellule de Sternberg.

C. — Période de sclérose.

Il est certain que la sclérose est surtout abondante, dans les ganglions anciens et dans ceux qui ont été traités par röntgen ou curiethérapie. Mais il ne faudrait pas croire, et le fait est bien connu, que cette sclérose soit exclusivement l'apanage des vieilles lésions. La transforma-

tion collagène des fibres de réticuline du ganglion est contemporaine des premiers stades de l'affection. Certains cas même ont d'emblée une prédisposition toute marquée à faire de la sclérose.

Quoi qu'il en soit, dans les cas moyens, elle constitue une capsule épaisse à la périphérie du ganglion, capsule qui adhère à celle des ganglions voisins. Elle est le point de départ de travées fibreuses qui irra-

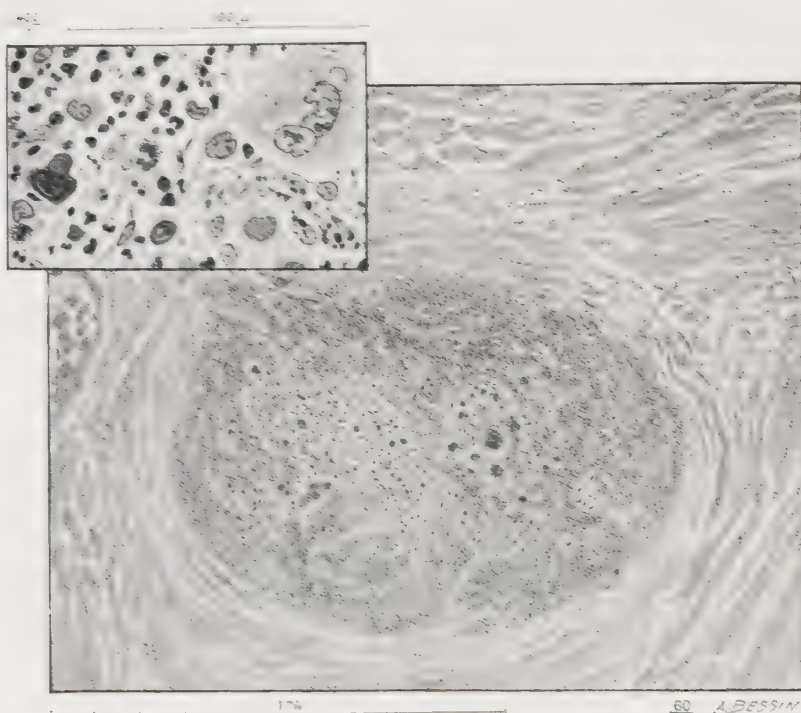


FIG. 16. — Nodule lymphogranulomateux isolé au milieu d'une sclérose dense d'aspect hyalin.

dient, dans l'intérieur de l'organe, et le morcellent en une série de plages nodulaires plus ou moins volumineuses.

A un degré de plus, le ganglion peut être transformé presque totalement en un bloc de collagène, surtout après radiothérapie. La sclérose forme des tractus épais, au milieu desquels on ne voit souvent pas d'éléments cellulaires. La substance collagène a un aspect hyalin, et révèle parfois de petits foyers de dégénérescence amyloïde.

Le diagnostic de lymphogranulomatose est souvent très difficile à

poser dans ces cas; il ne persiste plus que des éléments cellulaires isolés les uns des autres, lymphocytes et plasmocytes pour la plupart. Il est rare cependant que l'on ne puisse retrouver, en certains points, des nodules dans lesquels les éléments caractéristiques se laissent voir (fig. 16).

II. — LÉSIONS EXTRA-GANGLIONNAIRES

Nous réunirons dans le même paragraphe les lésions extra-ganglionnaires. Parmi les organes que nous allons passer en revue, il en est qui appartiennent au système lympho-hémopoïétique, tels que la rate et la moelle osseuse. D'autres, comme le foie, peuvent leur être comparés en raison du potentiel réticulo-endothélial des cellules de leurs capillaires; d'autres enfin en sont différents. Cette distinction, qui met d'un côté les lésions ganglionnaires et de l'autre celles des autres organes, peut paraître, à première vue, assez arbitraire.

A la dernière Réunion plénière de la Société anatomique, M. Favre rejeta le nom de lymphogranulomatose comme trop peu compréhensif. Celui de granulomatose fut, au contraire, assez généralement accepté comme rendant un compte plus exact de la diffusion des lésions dans la maladie de Paltauf-Sternberg. En effet, à côté des ganglions, il est certain que la rate et la moelle osseuse participent au processus hyperplasique au même titre que les formations lymphoïdes. Cependant, l'atteinte ganglionnaire est indiscutablement, et de loin, la plus fréquente. C'est elle qui, dans l'immense majorité des cas, révèle l'existence de la maladie. C'est pourquoi le terme de lymphogranulomatose nous semble le plus convenable et c'est pourquoi également nous pensons, après la description des altérations ganglionnaires, pouvoir ranger, dans le même cadre, celle des autres organes.

Ces lésions sont, pour la plupart, bien connues; mais, à notre avis, elles n'ont pas été toujours interprétées d'une façon convenable. Depuis longtemps, la lymphogranulomatose a été considérée tantôt comme un processus inflammatoire, tantôt comme un processus néoplasique, selon que les lésions qu'elle produisait se présentaient suivant tel ou tel mode de propagation. En effet, s'il existe indiscutablement une histogénèse primitive des lésions granulomateuses, en dehors des ganglions lymphatiques, dans tous les organes hématopoïétiques, un tel processus revêt habituellement l'aspect de formations nodulaires qui rappellent celui de métastases cancéreuses.

Tantôt, la nature inflammatoire hyperplasique de l'affection semble indubitable; tant au contraire sa nature tumorale paraît plus vraisem-

blable. Sans qu'il soit besoin de remonter très loin dans la bibliographie, il suffit de rappeler les opinions de Jeanselme et Marchal, celles de Letulle, Trémollières et Moussoir qui, de l'étude de leurs observations, concluaient à l'existence d'une tumeur. Encore que cette opinion soit actuellement considérée comme erronée, il n'en reste pas moins qu'elle paraît fondée sur des faits bien observés.

Nous allons essayer d'expliquer ces divergences en étudiant particulièrement les lésions lymphogranulomateuses du foie, du poumon et de la rate, en y joignant d'une façon plus brève, celles de quelques autres organes.

Systématiquement, nous écarterons la question de savoir quel a été le point de départ primitif de la lymphogranulomatose. Il est possible que celui-ci se soit trouvé dans la rate, dans la moelle osseuse, peut-être aussi dans le poumon et dans le foie, aussi bien que dans les ganglions lymphatiques, mais il ne s'agit, à notre avis, que d'une question secondaire qui n'a rien à voir sur le mode de propagation ultérieur de la maladie. D'ailleurs, nous le répétons, dans les cas habituels, la lymphogranulomatose a débuté au niveau des ganglions lymphatiques et ne s'est généralisée qu'ultérieurement.

A. — Lésions hépatiques.

Considérées comme assez rares dans les travaux d'ensemble sur la lymphogranulomatose, elles sont délaissées dans leur description. Aubertin et Lévy se contentent de signaler l'existence de nodosités plus ou moins volumineuses disséminées dans le parenchyme hépatique. Les auteurs allemands ne sont pas plus explicites et, dans son article du traité de Henke-Lubarsch, Gruber indique des lésions hépatiques du même ordre. Chevallier et Bernard se bornent, eux aussi, à exposer des faits semblables.

À notre connaissance, Coronini a été un des premiers à démontrer le polymorphisme des lésions hépatiques et à indiquer le rôle que jouaient, dans leur formation, les cellules de Kupffer.

Nous pouvons décrire les altérations suivantes :

1° *Lymphangite glissonienne* (obs. 3, fig. 17). — Sur une coupe perpendiculaire à la direction des tractus blanchâtres qui sillonnent la capsule de Glisson, on voit que celle-ci est séparée en deux bandes fibreuses par un nodule granulomateux typique, plus ou moins riche en cellules de Sternberg. Aucune structure vasculaire n'est visible, mais en se basant sur l'aspect macroscopique, l'on peut affirmer la nature lymphangitique de ces infiltrations granulomateuses.

2° *Nodules granulomateux portaux* (obs. 3 et 4, fig. 18). — Dans ces nodules, les éléments cellulaires, la sclérose, les zones nécrotiques se

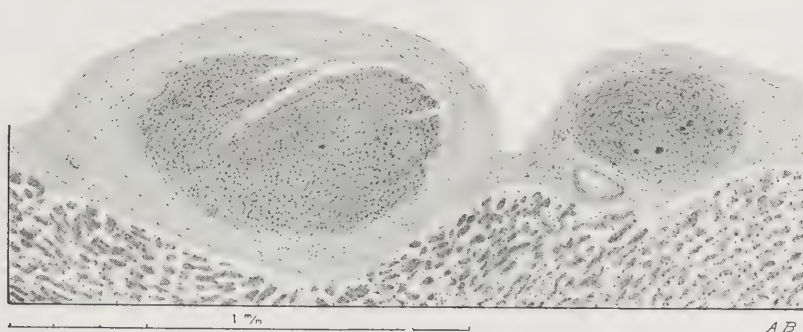


FIG. 17. — *Lymphangite glissonienne* (obs. 3).



FIG. 18. — *Infiltration portale au début* (obs. 4).

combinent différemment suivant les points. Certains sont très volumineux et il est alors difficile de préciser quelle fut leur origine; d'autres, au

contraire, plus petits, se montrent indiscutablement en rapport avec un espace porte. On reconnaît encore à leur intérieur une artériole ou un canalicule biliaire dont l'épithélium a été bien conservé. Parfois, on peut saisir le début même du processus. Il consiste en une infiltration polymorphe du tissu conjonctif de l'espace porte généralement centrée par un espace lymphatique voisin de la veine.

3° *Infiltrations granulomateuses portales* (obs. 3, 4 et 5). — Elles ne se

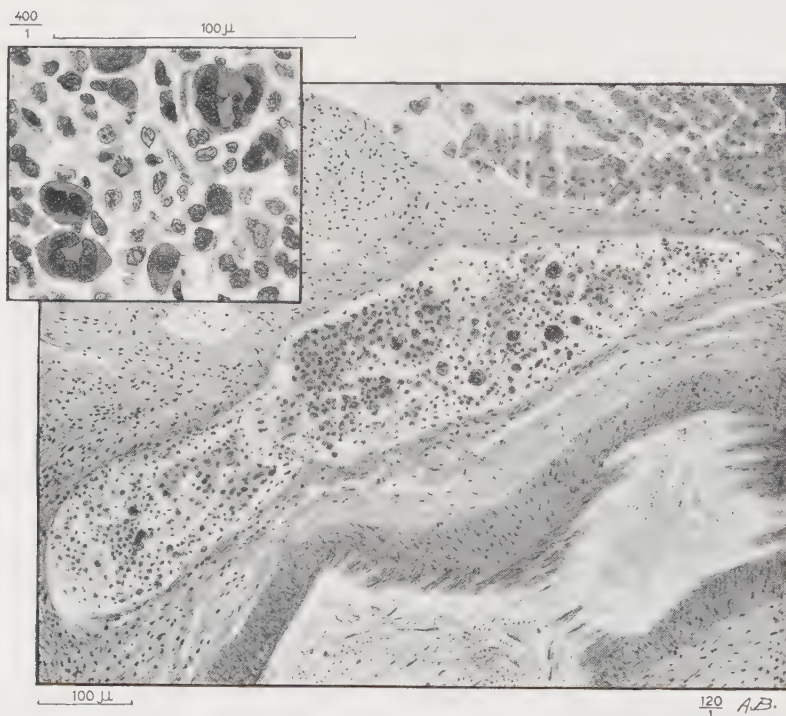


FIG. 19. — *Lymphangite portale ; aspect « embolique »* (obs. 3).

distinguent des nodules précédents que par leur extension plus importante, ainsi que des coupes en série le démontrent. Elles sont constituées par un granulome typique disséminé dans l'atmosphère conjonctive de l'espace porte.

4° *Lymphangite portale spécifique* (obs. 3, fig. 19). — Ce dernier aspect nous permet de comprendre l'histogénèse de toutes ces lésions hépatiques. Dans de nombreux espaces portes, l'on trouve des cavités plus ou moins vastes, constituées seulement par une paroi fibreuse, sans fibres élastiques et revêtues intérieurement d'un endothélium. Ces cavités sont

voisines, mais nettement distinctes des rameaux veineux ou artériels. On peut les considérer comme des fentes lymphatiques ectasiées. Leur lumière est en partie comblée par des éléments cellulaires de structure variable : leucocytes, mononucléaires et grandes cellules à noyau végétant, hyperchromatique, du type cellules de Sternberg. Ce sont là des images qu'à un point de vue purement descriptif, on peut qualifier

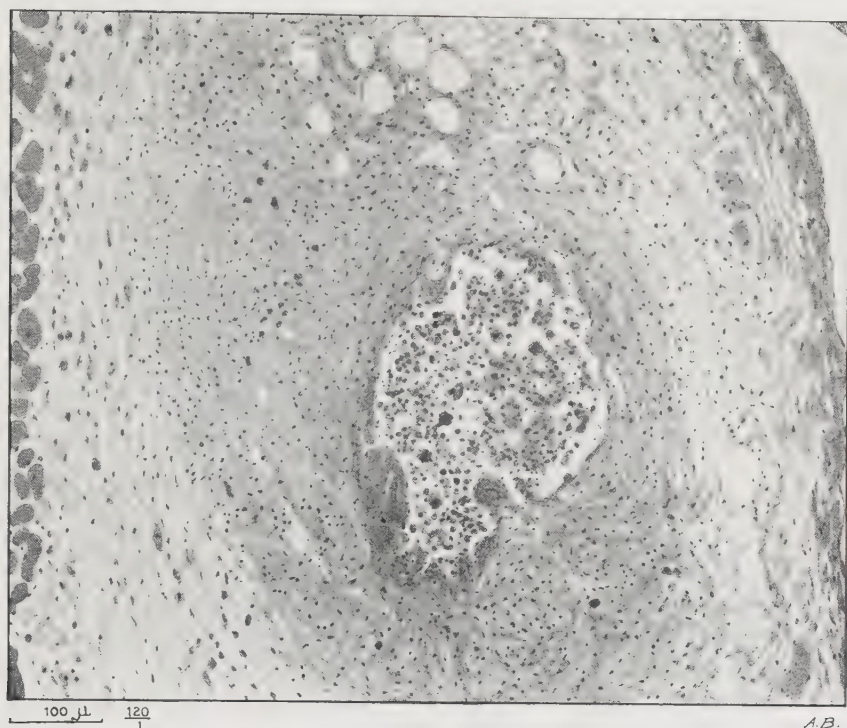


FIG 20. — *Même observation : aspect « embolique » au niveau du péricarde.*

« d'emboliques », et qui représentent le mode de propagation de la lymphogranulomatose dans le parenchyme hépatique, d'une façon très comparable à celui d'une affection néoplasique.

Si l'on ne considérait que ces lésions, l'on pourrait être évidemment tenté de reconnaître à la lymphogranulomatose une nature tumorale. Elle se comporte, en effet, comme un cancer dont les métastases se font par voie lymphatique. Sans discuter le mécanisme intime de ce processus, l'on peut tout aussi bien soutenir que certaines inflammations, telles que la tuberculose, ont un mode de propagation semblable. Il resterait sans

doute à expliquer le rôle de ces cellules de Sternberg qui sont libres à l'intérieur de vaisseaux lymphatiques. Mais il nous semble qu'elles ne peuvent avoir qu'une seule action : celle de vectrices du virus causal.

5° Complètement opposées à ces altérations dans lesquelles les vaisseaux lymphatiques jouent un rôle propagateur essentiel, sont au contraire celles qui se manifestent dans le foie d'une manière plus *diffuse*. Ce sont elles que Coronini a eu en vue, lorsqu'il a étudié le rôle des éléments réticulo-endothéliaux du parenchyme hépatique. L'observation 5 (fig. 21) nous servira à en étudier les caractères. Il ne s'agit pas là sans doute d'une localisation primitive de la lymphogranulomatose au niveau du foie. Un tel fait, d'ailleurs, n'a jamais été observé, à notre connaissance tout au moins. Mais la rapidité d'évolution de l'atteinte hépatique, son influence sur le tableau clinique et sur l'évolution de la maladie, font qu'elle tient, dans le cas présent, une place prépondérante reléguant au second plan les altérations ganglionnaires.

Déjà, l'aspect macroscopique indiquait que les très nombreux nodules qui criblaient le foie ne devaient pas avoir la structure rencontrée dans les autres cas. L'histologie confirme cette impression.

Les nodules ne siègent qu'exceptionnellement au niveau d'un espace porte. Ils sont habituellement situés en un point quelconque d'un lobule hépatique. Ils sont constitués par des éléments cellulaires, à protoplasma abondant, à noyau clair, anastomosés les uns avec les autres, et ressemblant à s'y méprendre aux cellules épithélioïdes de la tuberculose. Quelques-uns ont un noyau bourgeonnant, hyperchromatique, qui fait penser à celui de la cellule de Sternberg. A côté d'eux, on ne trouve que quelques rares polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, quelques cellules mononucléées, sans caractères très particuliers, pas de lymphocytes, ni de plasmocytes. En l'absence d'imprégnation argentique, on ne peut préciser le comportement du réticulum à leur niveau. Celui-ci ne paraît toutefois pas épaissi.

L'histogénèse de semblables lésions serait difficile à comprendre si l'on ne trouvait à leur voisinage des altérations plus minimes. En effet, on peut rencontrer, entre deux travées hépatiques normales, une cellule volumineuse, à noyau multilobé, très fortement colorée par l'hématéine et qui ressemble exactement à la cellule de Sternberg la plus typique. Elle paraît isolée dans le parenchyme normal. Seules quelques cellules de Kupffer du voisinage sont un peu hyperplasiées. Il est difficile d'interpréter la présence d'un pareil élément comme secondaire à une embolie. On ne voit pas très bien comment il aurait pu se frayer un passage jusqu'au milieu d'un lobule du foie. Il paraît beaucoup plus logique d'admettre qu'il provient d'une cellule de Kupffer qui a subi sur place une transformation sternbergienne.

D'autres lésions viennent démontrer le bien-fondé de cette interprétation. Elles forment une série de transitions entre ces cellules isolées et les nodules que nous avons vus tout d'abord. A ce niveau, les travées

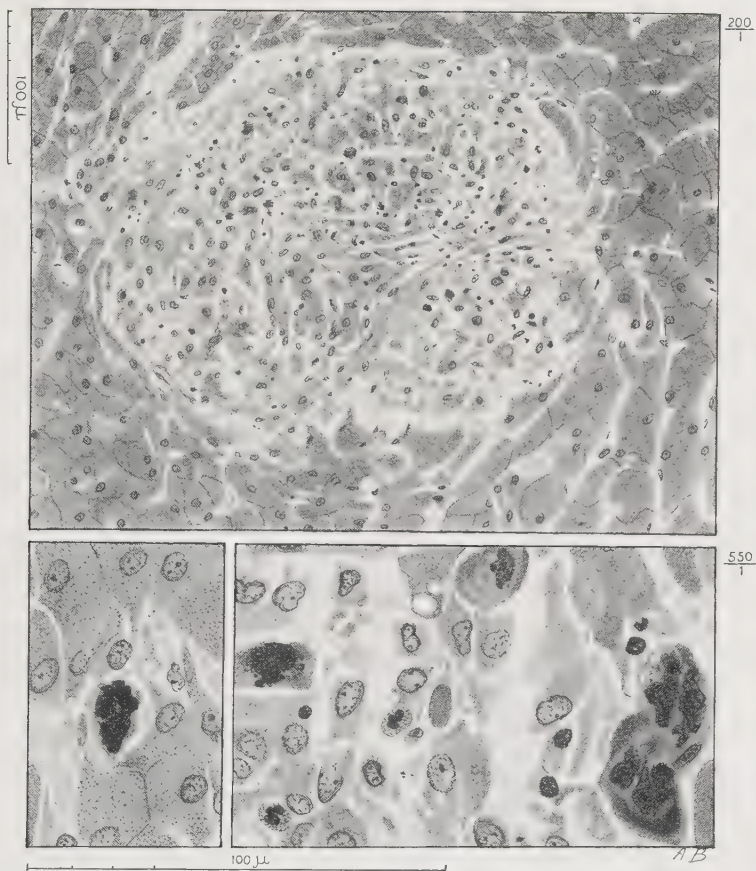


FIG. 21. — *Observation 5.* — En haut : nodule constitué. En bas : à gauche, cellule de Sternberg isolée entre deux travées hépatiques ; à droite, aspect intermédiaire.

hépatiques existent encore, mais leurs cellules sont atrophiées et leurs noyaux pycnotiques. Les cellules de Kupffer ont une morphologie épithélioïde et entourent certains éléments du type cellule de Sternberg. En outre, certaines cellules mononucléées à noyau arrondi et à nucléoles bien apparents, à protoplasma basophile, se joignent aux éléments pré-

cédents. Quelques polynucléaires font aussi leur apparition. Ceux-ci sont parfois tellement nombreux et les cellules mononucléées ont un protoplasma tellement basophile, que l'on pourrait les prendre pour des éléments indiquant une métaplasie myéloïde. Cela poserait à nouveau la question de la métaplasie myéloïde au cours de la lymphogranulomatose. Il ne semble pas que l'on puisse répondre par l'affirmative. Les cellules mononucléées sont plutôt des éléments d'origine sanguine, qui se sont arrêtés au voisinage des cellules réticulaires hyperplasiées et qui viennent concourir à la formation d'un nodule granulomateux.

Pour nous résumer, il semble que, dans ce cas, les lésions hépatiques soient conditionnées par une fixation directe de l'agent causal de la lymphogranulomatose au niveau des cellules réticulaires de l'organe. En tout cas, un tel aspect s'oppose d'une façon absolue à ceux que nous avons étudiés en premier et dans lesquels un processus lymphangitique était seul en cause.

Pour compléter cette étude des altérations du foie, nous ajouterons que le parenchyme hépatique est habituellement le siège de remaniements non spécifiques. Ces lésions d'hépatite existaient nombreuses dans notre observation 5. Elles paraissaient indépendantes des productions granulomateuses. Elles consistaient en plages d'atrophie trabéculaire, segmentant le lobule hépatique, réunissant ainsi parfois un espace porte à la veine sus-hépatique voisine. Dans ces points, les travées cellulaires sont dissociées, de nombreux noyaux sont pycnotiques, la congestion des sinusoides est intense.

Dans un autre cas (obs. 3), à côté de nodules portaux de volume variable, on remarquait, dans un parenchyme par ailleurs peu altéré, des travées scléreuses qui, par leur topographie, indiquaient le début d'un processus cirrhotique. Leur infiltration inflammatoire était banale et peu accusée. On serait ainsi tenté de penser qu'à côté de ces lésions spécifiques, l'agent causal de la lymphogranulomatose est capable de produire des lésions inflammatoires banales semblables à n'importe quelle cirrhose. Mais il est difficile, dans un tel cas, d'éliminer la préexistence d'une hépatite chronique d'autre nature.

Nous n'insisterons pas sur les lésions d'amylose que l'on peut rencontrer, aussi bien dans le foie que dans d'autres organes. Nous les avons observées dans un cas (obs. 6). Elles étaient très étendues et occupaient les régions centro-lobulaires.

Enfin, nous ne voulons pas passer sous silence les altérations très particulières que l'on remarquait dans notre observation 13. Il ne s'agissait macroscopiquement que d'un foie d'aspect cardio-graisseux. Aucune formation nodulaire n'y était visible. L'histologie vint montrer des aspects

inusités et sur l'interprétation desquels nous sommes incapables d'apporter des précisions. La plupart des régions centro-lobulaires est occupée par une substance nécrotique dans laquelle des colorations électives peuvent mettre en évidence un réseau fibrineux et quelques fibres collagènes. Les éléments cellulaires hépatiques ont disparu. On ne trouve que quelques lymphocytes, à l'exclusion de toute autre variété cellulaire. L'absence complète d'altérations spécifiques de lymphogranulomatose empêche d'attribuer à cette affection la genèse d'une pareille lésion, mais il semble au moins aussi difficile d'en rendre responsable l'insuffisance cardiaque à laquelle succomba la malade. Nous ne citons ce fait que pour montrer la difficulté que l'on peut avoir dans l'interprétation d'images histologiques.

B. — Lésions pulmonaires.

Elles ont été étudiées, à plusieurs reprises, par Favre et ses élèves. Colrat leur consacra dans sa thèse un chapitre important. De nombreuses observations sont venues compléter cette documentation et, à l'étranger, nous citerons particulièrement la monographie de Versé, dans le traité de Henke-Lubarsch.

Ainsi que nous l'avons déjà dit, macroscopiquement elles présentent des aspects extrêmement variables, simulant tantôt une tumeur primitive ou secondaire, tantôt une tuberculose, tantôt enfin une inflammation banale. Nous allons retrouver dans leur étude histologique les mêmes caractères.

D'une façon générale, on peut les décrire sous quatre types différents :

- 1° Lésions nodulaires;
- 2° Infiltrations lymphangitiques;
- 3° Lésions diffuses;
- 4° Sclérose.

1° *Lésions nodulaires.* — Leur volume est extrêmement variable. Exceptionnellement miliaires comme dans le cas de Gsell, et dans celui antérieur de Schlagenhauser, elles ont parfois un volume qui atteint celui d'une mandarine, mais il semble que, quelle que soit leur taille, elles relèvent toujours d'un même processus. Elles siègent, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par les plus petites d'entre elles, au niveau des pédicules broncho-vasculaires, ce qui rend leur origine lymphatique vraisemblable.

Au début (obs. 7, fig. 22), dans l'atmosphère conjonctive qui avoisine une artère pulmonaire, l'on voit une fente lymphatique à cavité élargie, à cellules endothéliales un peu turgescentes, entourées d'éléments leuco-

cytaires variés. A un degré de plus, certains de ces éléments ont un aspect histiocytaire plus accusé et prennent même la forme de cellules de Sternberg. Au voisinage des bronches, ces nodules peuvent se répandre de telle façon, le long de l'arbre respiratoire, qu'ils y constituent une infiltration diffuse blanchâtre. Nous retrouvons ainsi des aspects comparables à ceux que nous avons déjà vus au niveau du foie. Lorsque le granulome a atteint une certaine extension, tous les éléments normaux de la paroi bronchique sont disparus. Seul l'épithélium de revêtement est conservé, souvent même d'une façon admirable et repose directement sur les éléments leucocytaires sous-jacents. A la périphérie, on note des réactions alvéolaires variables constituées tantôt par une desquamation des cellules pariétales, tantôt par une exsudation fibrineuse. Lorsqu'un processus scléreux se surajoute aux éléments cellulaires, il est fréquent de rencontrer des alvéoles dont la cavité est encore conservée et est tapissée par des cellules cubiques. Dans un article récent, MM. Favre, Croizat et Guichard ont insisté sur ces aspects adénomateux qui peuvent, dans certains cas, simuler de véritables néoformations.

Lorsque les lésions nodulaires existent depuis longtemps, on ne peut plus reconnaître quelle fut leur origine, mais on peut, d'après ce qu'a montré l'étude des lésions récentes, en inférer cependant à leur siège péri-broncho-vasculaire.

2° *Lymphangites péri-broncho-vasculaires.* — Elles se superposent également à celles que l'on voit dans le foie. Dans un espace conjonctif péri-broncho-vasculaire, on remarque des cavités de volume variable dépourvues de fibres élastiques pariétales, tapissées par un endothélium, dans la lumière desquelles se trouvent, en nombre plus ou moins important, des cellules de morphologie fréquemment sternbergienne. Autour d'elles, le tissu conjonctif est le siège d'une infiltration granulomateuse.

Ainsi donc, ces deux types d'altérations pulmonaires les plus fréquents ont tous deux pour origine la propagation du processus granulomateux le long des pédicules bronchiques. Ces faits sont au poumon ce qu'était au niveau du foie, l'infiltration portale. Différente au contraire est la troisième variété de lésions que nous allons étudier.

3° *Lésions diffuses.* — Elles posent le problème des formes exsudatives de la lymphogranulomatose. Celles-ci sont difficiles à mettre en évidence dans les autres organes; mais au niveau du poumon, en raison de sa structure particulière, il semble possible d'en démontrer l'existence. Nous rappellerons à ce sujet que, même dans les ganglions lymphatiques, on peut trouver de petits îlots fibrineux, surtout à une période de début. Ce fait, joint à l'existence de polynucléaires, est le témoin de l'acuité d'un processus qui peut ne pas se passer uniquement en phénomènes de métamorphose cellulaire.

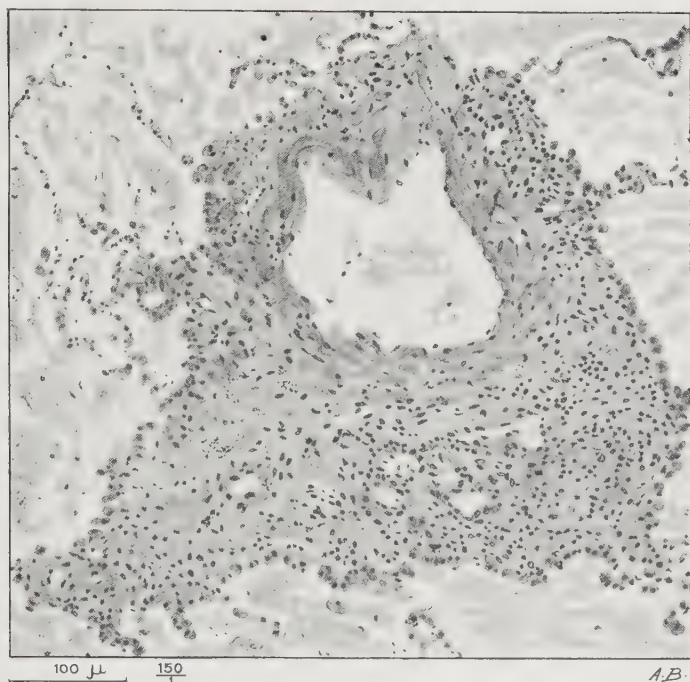


FIG. 22. — Début des lésions au voisinage d'un vaisseau.

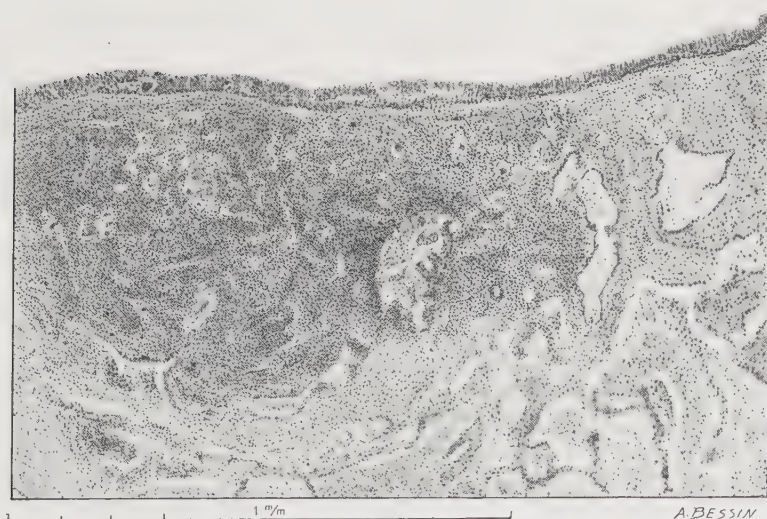


FIG. 23. — Infiltration de la paroi bronchique.

Les altérations alvéolaires sont connues depuis longtemps dans la lymphogranulomatose. Récemment encore, M. Favre insistait sur certains de leurs caractères. Il montrait qu'elles consistent en alvéolite fibrineuse, relativement pauvre en cellules, qu'elles ont une tendance à se fibroser et à être secondairement envahies par des éléments granulomateux. Mais il ne considère ces altérations que comme contingentes et avoisinant les nodules granulomateux. Elles nous semblent, au contraire, dans certains cas, avoir une importance beaucoup plus grande et constituer à elles seules la lésion pulmonaire (obs. 9).

Dans ce cas, des plages entières réparties sur plusieurs lobules sont constituées uniquement par une alvéolite fibrineuse d'un aspect particulier. Le réseau en est extrêmement dense et il ne renferme que fort peu d'éléments cellulaires. Ceux qui s'y trouvent sont uniquement de grandes cellules arrondies, à noyau clair, qui ont la morphologie habituelle des macrophages alvéolaires. Les parois interalvéolaires sont épaissies par une congestion de leurs capillaires et, en certains points, aussi, par un épaississement de leurs fibres collagènes. Ici et là, un groupe d'alvéoles est frappé de nécrose et la région où il se trouve ressemble à celle d'une broncho-pneumonie tuberculeuse. Aucun bacille de Koch n'a pu être coloré à leur niveau. Dans ces plages d'alvéolite fibrineuse, les pédicules broncho-vasculaires sont rarement normaux. Ils présentent des lésions à la vérité très discrètes, mais qui témoignent d'un processus lymphangitique de diffusion lymphogranulomateuse. Celui-ci n'aboutit jamais à la formation de nodules, ce qui explique que, sur la pièce d'autopsie, il soit resté invisible. Il permet cependant d'expliquer la propagation du virus granulomateux.

A côté de ces plages d'alvéolite fibrineuse, il en existe d'autres, sans doute plus anciennes, où déjà s'ébauche une transformation de leur contenu. Sur des colorations au trichrome au bleu d'aniline, le réseau fibrineux perd en certains points sa teinte rouge, pour se colorer en bleu, et l'on arrive peu à peu à une transformation complète du moule fibrineux en un bloc de collagène qui, adhérant en un point d'une paroi, pend en battant de cloche dans la cavité alvéolaire. En même temps, les cellules se montrent plus nombreuses; certaines sont des lymphocytes d'aspect banal; d'autres, dont on peut suivre tous les intermédiaires entre les cellules alvéolaires « desquamées » et la cellule de Sternberg, indiquent, à n'en pas douter, qu'un granulome se constitue sur place, dans l'alvéole lui-même, aux dépens des lésions fibrineuses initiales. Concurrément, les parois interalvéolaires s'épaississent; leurs fibres collagènes deviennent plus évidentes; elles s'infiltrant de quelques éléments cellulaires et, à un moment donné, le tout se prend en bloc; l'on n'a devant les yeux qu'une plage fibreuse dans laquelle on ne peut plus

reconnaître l'armature primitive. Un nodule lymphogranulomateux, de contour très irrégulier, est alors formé. Il est cependant possible, sur une coloration à l'orcéine, de retrouver la topographie générale du réseau alvéolaire.

C'est là l'aspect des lésions qui se présentaient dans le lobe supérieur du poumon droit de notre observation 9. Dans le poumon gauche, qui était atteint depuis un temps plus ancien, la genèse des lésions alvéolaires n'était généralement plus visible; elles n'apparaissaient que comme secondaires aux nodules granulomateux, formant une couronne à leur périphérie. Mais il est logique de penser, en raison de la rapidité de l'évolution, que l'altération alvéolaire s'était aussi faite en masse et que ce n'était que secondairement à cette infiltration qu'étaient apparus les nodules trouvés par la suite.

Nous ajouterons que les cavités bronchiques étaient pour la plupart remplies par une substance amorphe, lamelliforme, dont l'intensité de coloration par l'éosine ou la fuchsine acide, rend vraisemblable la nature fibrineuse. C'est elle qui constituait les bouchons blanchâtres constatés à l'autopsie.

Dans cette discussion des aspects histologiques, nous n'avons pas tenu compte de la forme macroscopique que revêtaient les lésions. Il nous semble, en effet, que ce point de vue est secondaire et qu'en réalité, tous les aspects que nous avons décrits antérieurement peuvent se ramener à deux principaux : les uns tumoraux, de forme nodulaire plus ou moins régulière; les autres inflammatoires, semblables à ceux d'une broncho-pneumonie banale.

De même que dans le foie, nous croyons devoir opposer ces deux variétés : l'une a toujours comme point de départ une infiltration par voie lymphatique qui la rapproche, suivant les cas, d'une tuberculose ou d'un cancer; l'autre, comparable à la réticulose diffuse hépatique de notre observation 5, se caractérise par une lésion massive de plages alvéolaires étendues. Encore que la réaction cellulaire soit au niveau du poumon moins nette que dans le foie, la cellule alvéolaire nous paraît jouer cependant un rôle comparable à celui de la cellule de Kupffer et peut se transformer directement en cellule de Sternberg. Ce fait éclaire la physiologie si complexe d'un tel élément qui, épithélial d'origine, devient conjonctif dans ses fonctions et dans son évolution pathologique.

4° *Sclérose*. — L'évolution habituelle des lésions lymphogranulomateuses se fait vers la sclérose. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que, dans le poumon, il en soit ainsi. Lorsqu'il s'agit de lésions nodulaires, on aboutit à la formation d'îlots conjonctifs plus ou moins rétractés dans lesquels le granulome est encore visible. Lorsqu'il s'agit, au con-

traire, de lésions plus vastes, quel qu'en ait été le mode de formation, qu'il s'agisse de lésions d'origine lymphangitique, ou d'origine alvéolaire spontanée, des plages de sclérose à contours plus ou moins irréguliers mutilent le parenchyme pulmonaire. Il est hors de doute que, dans la production de semblables lésions, la radiothérapie peut jouer un rôle important. Nous en avons un exemple dans l'observation 4. Dans la région hilare droite, au voisinage de la scissure inférieure, la masse blanchâtre nacréée, qui envoyait des prolongements dans toutes les direc-

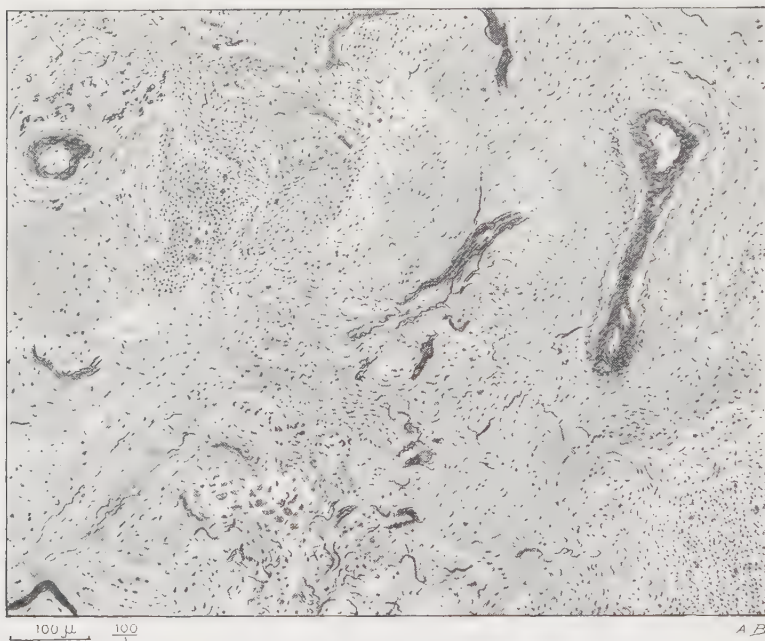


FIG. 24. — Sclérose pulmonaire lymphogranulomateuse.

tions le long des pédicules bronchiques, s'est montrée histologiquement constituée presque uniquement par du tissu fibreux. En quelques points sont conservés quelques alvéoles; ailleurs, c'est une paroi bronchique dont l'armature mutilée est encore reconnaissable. Généralement, cette sclérose ne présente plus aucun caractère spécifique de lymphogranulomatose; elle est le siège d'infiltrations lymphocytaires diffuses qui ne rappellent en rien le granulome de Sternberg. En certains points, toutefois, cette infiltration inflammatoire se groupe en formations nodulaires dans lesquelles se surajoutent aux lymphocytes quelques polynucléaires

et surtout des cellules à noyau volumineux. La coloration des fibres élastiques montre que la mutilation du parenchyme pulmonaire est profonde et qu'il est impossible de retrouver la trace de l'armature alvéolaire.

Dans ces cas, les bronches sont généralement rétrécies, sinon même parfois complètement oblitérées; mais, dans d'autres cas, elles sont le siège de dilatations plus ou moins nombreuses. Ce fait, signalé par M. Favre dans un article récent, rend bien compte du polymorphisme des altérations que peut produire la lymphogranulomatose suivant la rapidité d'évolution qu'elle possède. Dans une de nos observations, le lobe supérieur du poumon droit était rétracté et creusé d'un grand nombre de cavités entourées d'un tissu blanchâtre et dur, infiltré de pigments anthracosiques. Macroscopiquement, il était impossible de reconnaître à ces lésions une nature lymphogranulomateuse, et l'histologie ne permit pas non plus de l'affirmer. La destruction des éléments constitutants normaux des bronches était complète; la paroi n'était plus représentée que par un tissu conjonctif infiltré de leucocytes et richement vascularisé. On n'y trouvait aucune altération spécifique. Mais, au milieu du lobe, on remarquait un nodule blanchâtre manifestement granulomateux.

C. — Lésions spléniques.

Elles sont, à un degré plus accentué que les altérations pulmonaires ou hépatiques, une des parties intégrantes du tableau histologique de la lymphogranulomatose. Nous n'insisterons pas sur leurs caractères qui sont remarquablement connus depuis les premières descriptions de Sternberg, Benda, en créant le nom de « rate porphyre », a complété les descriptions qui en avaient été données. Une thèse récente, celle de M^{lle} Bl. Falguière, en a précisé les principales altérations.

Nous croyons que, de même que dans le foie ou le poumon, il peut exister dans la rate des lésions de valeur différente. Nous avons déjà fait remarquer que l'on pouvait distinguer deux aspects différents de la rate sur la table d'autopsie, et qu'à côté de celui décrit classiquement, il en existait un autre caractérisé par le petit nombre des lésions, par leur limitation parfaite, qui invoque plutôt l'idée de « métastase » que celle d'une inflammation. Il y aurait donc des cas dans lesquels l'atteinte splénique fait partie, au même titre que celle des ganglions lymphatiques, d'un processus en quelque sorte primitif; le virus lymphogranulomateux paraît se fixer directement d'une manière diffuse sur les éléments réticulaires ou endothéliaux du parenchyme de la rate. Dans les autres cas, le nodule lymphogranulomateux se développe à la

manière d'une métastase. Nous n'avons, encore une fois, pas la pensée d'attribuer à ce terme la même valeur que celle qu'il possède dans les affections cancéreuses; nous voulons dire, simplement qu'il est produit, par voie sanguine ou lymphatique, un transport de l'agent causal de la lymphogranulomatose qui reste localisé en un point déterminé et amène en ce point, et en ce point là seulement, la production des nodules spécifiques. L'observation 15 est un exemple de la diffusion primitive des lésions lymphogranulomateuses. Dans les ganglions lymphatiques de ce cas, il s'agissait avant tout d'une hyperplasie des cellules réticulaires et endothéliales, à tel point que le diagnostic de lymphogranulomatose paraissait incertain. Dans la rate, on retrouve un processus identique. Il est surtout visible au niveau des follicules de Malpighi. Leur artériole centrale est encore entourée de son manchon lymphocytaire, mais les lymphocytes sont moins nombreux que normalement et écartés les uns des autres par de grandes cellules à protoplasma abondant, finement granuleux, à noyau clair et à gros nucléoles. Ces cellules, anastomosées les unes avec les autres, peuvent être interprétées comme les cellules mésenchymateuses mères des lymphoblastes, qui participent au processus hyperplasique général. Certaines d'entre elles ont un noyau un peu bourgeonnant qui rappelle celui de la cellule de Sternberg. En même temps, un fin réseau fibrillaire, qui prend avec intensité les colorants du collagène, dissocie les uns des autres les éléments constitutants du follicule. Ce réseau scléreux est de plus en plus dense à mesure que l'on s'éloigne vers la périphérie du follicule. Il y forme un véritable anneau fibreux dans lequel les lymphocytes ont disparu et qui ne contient plus que des grandes cellules réticulaires fréquemment monstrueuses. Entourant ce nodule, une couronne de suffusions hémorragiques existe d'une façon presque constante.

En suivant une série de faits intermédiaires, on arrive à la constitution d'un nodule dans lequel le granulome typique se reconnaît, avec des éosinophiles et des cellules de Sternberg caractéristiques.

Dans la pulpe rouge, un processus identique peut être mis en évidence, encore que la confluence des nodules à point de départ folliculaire rétrécisse considérablement le champ pulpaire.

Les sinus persistants ont une cavité élargie. Leur endothélium est hyperplasié et ses noyaux font saillie dans la lumière vasculaire. Parfois même, la cellule endothéliale prend une forme globuleuse et ne semble plus tenir à la paroi que par une de ses extrémités. Son noyau est volumineux et un peu bourgeonnant. Il s'agit là à n'en pas douter d'une formation autochtone de cellules de Sternberg. On en voit certaines très volumineuses, à noyau hyperchromatique, complètement libérées dans la lumière du sinus.

Les éléments réticulaires des cordons participent également au processus hyperplasique ; aussi avons-nous désigné ces lésions spléniques sous le nom de réticulo-endothéliose. Au niveau des vaisseaux spléniques plus volumineux, les cellules endothéliales sont également turgescentes et il est fréquent de rencontrer dans leur lumière des cellules de morphologie sternbergienne.

Dans ce cas, tous les éléments constitutants de la rate prennent part à la formation du granulome. Si, en des points précis, on peut apprécier leur rôle respectif, ceci devient absolument impossible un peu plus tard. On est en présence de formations nodulaires, parfois très volumineuses, parsemées de zones nécrotiques irrégulières, et dans lesquelles il est impossible de reconnaître une topographie splénique.

Nous ajouterons que dans cette observation, où les examens, après coloration de Ziehl, n'ont pu mettre en évidence aucun bacille de Koch, dans d'autres organes : poumon, foie et pancréas, se trouvaient des follicules tuberculeux richement bacillifères.

Distincts de cette première variété de lésions spléniques qui, macroscopiquement, sont caractérisées par la rate porphyre, sont les cas où l'organe apparaît truffé d'un nombre plus ou moins important de nodules « métastatiques ». C'est l'image que nous avons observée dans 6 de nos observations. Ils sont caractérisés par leur limitation nette du parenchyme splénique qui les entoure et par l'absence complète de toute participation de celui-ci au processus lymphogranulomateux. Nous ne voulons sans doute pas dire, ainsi que nous nous sommes déjà expliqué sur ce point, que ces nodules se sont formés dans la rate à la façon de métastases cancéreuses par prolifération d'éléments cellulaires arrivés là par voie sanguine. Une pareille opinion n'est pas soutenable. Ils sont simplement produits par une stricte localisation du virus lymphogranulomateux, localisation qui s'oppose à la diffusion que nous avons étudiée précédemment.

Ce sont encore les éléments réticulo-endothéliaux de l'organe qui ont participé à l'édification de ces nodules. Ils se sont hyperplasiés de proche en proche et ont pu aboutir ainsi à la formation de tumeurs dont le volume peut dépasser celui d'une noix. A leur intérieur, l'image histologique du granulome est celle que l'on voit habituellement, abstraction faite des légères différences qui peuvent y survenir suivant le cas étudié. Les plages de nécrose y sont fréquentes. A leur périphérie, on constate généralement l'existence de zones hémorragiques : les unes récentes, les autres, au contraire, plus anciennes et dont on ne retrouve la trace que par la présence de pigments ferriques dans la sclérose du granulome.

La fréquence de ces hémorragies est un des points les plus remarquables et les plus constants dans l'aspect histologique de la granulomatose splénique. Pourquoi sont-elles ici si fréquentes, alors que, dans les autres organes, elles sont au contraire rares ? La structure essentiellement vasculaire et cavaire de la pulpe splénique est certainement pour quelque chose. Mais il y a lieu également de considérer l'action thrombosante que produit le granulome au niveau de la pulpe rouge, où il oblitère, en se développant, les sinus.

De même que dans les ganglions lymphatiques, les nodules anciens sont scléreux et le collagène peut subir la dégénérescence hyaline. L'amylose est, elle aussi, un processus fréquemment surajouté, non seulement au niveau de la paroi des vaisseaux, mais aussi dans les nodules scléreux en partie hyalinisés. Elle peut exister seule ou bien concurremment à une amylose plus ou moins généralisée des autres organes.

D. — Lésions osseuses.

L'absence de documents histologiques ne nous permet pas d'en faire une étude approfondie. Le seul cas où nous les avons observées ne fut en effet pas suivi d'autopsie.

Nous devons donc nous borner à répéter ce que les ouvrages classiques décrivent sur cette question, et si nous le faisons, c'est parce que, là encore, nous retrouvons dans les altérations de la moelle cette même distinction que nous avons faite dans la rate, le foie ou le poumon, entre les lésions diffuses et les lésions circonscrites. Il est sans doute plus difficile de surprendre dans le tissu médullaire l'apparition du granulome. Les auteurs qui ont étudié cette question n'ont pu généralement prélever que les os qui étaient le siège d'altérations visibles macroscopiquement, et ont négligé l'étude des altérations de début. Dans les deux cas, les éléments myéloïdes se sont raréfiés et ont même parfois complètement disparu, tandis que le réticulum s'est hypertrophié et se compose de grandes cellules à noyau lobulé, ou même multiples. Il serait intéressant de voir ce que deviennent, dans des cas semblables, les mégacaryocytes normaux de la moelle. Les indications données à ce sujet sont malheureusement insuffisantes, et il n'est pas possible de tirer d'une pareille étude les arguments qui pourraient servir dans la discussion de l'existence d'une métaplasie myéloïde au cours de la lymphogranulomatose.

E. — Lésions du tube digestif.

Dans un cas qui nous a été donné par notre collègue et ami F. Busser, on trouvait une lymphogranulomatose primitive de l'intestin grêle. La malade avait été opérée pour des symptômes rappelant ceux d'un ulcus duodénal avec sténose. A l'intervention, on tomba sur une masse volumineuse comprimant la 3^e portion du duodénum et sur des lésions nodulaires des premières anses jéjunales. Une exérèse complète fut impossible. La malade fut perdue de vue par la suite et l'on ne put savoir quelle fut l'évolution ultérieure de sa maladie.

Cette question de la lymphogranulomatose gastro-intestinale présente un intérêt primordial, parce qu'elle permet de concevoir l'existence primitive de lésions granulomateuses au niveau des formations lymphoïdes de la muqueuse du tube digestif.

Histologiquement, le cas que nous avons étudié se fait remarquer par l'absence des caractères habituels les plus typiques de la lymphogranulomatose. La muqueuse, la sous-muqueuse et une partie de la musculuse sont envahies par des plages cellulaires assez uniformes, constituées en majeure partie par des lymphocytes. En certains points, il existe quelques îlots de polynucléaires, de rares éosinophiles, plus fréquents à mesure que l'on s'approche de la surface interne de la muqueuse. Dans cette nappe lymphocytaire se trouve un certain nombre de cellules volumineuses dont la structure est celle d'éléments réticulaires. Certains sont polylobés et présentent ainsi la morphologie de la cellule de Sternberg; mais il ne s'agit là que d'images assez exceptionnelles, et le diagnostic de lymphogranulomatose doit surtout être posé en raison des considérations anatomo-cliniques et de l'ensemble de l'aspect histologique. On ne peut se défendre de trouver une différence certaine entre l'image histologique d'un cas tel que celui-ci et celle d'une maladie de Paltauf-Sternberg habituelle. L'évolution de ces formes à localisations gastro-intestinales est également le plus souvent différente.

Nous arrêterons là notre étude histologique. Parmi les organes que nous passons sous silence, il en est, tel que le système nerveux, dont les lésions sont du plus haut intérêt. Mais nous n'en avons pas observé personnellement de cas.

Nous pensons, en outre, que notre documentation est suffisante pour faire ressortir les caractères anatomiques principaux de la lymphogranulomatose.

CHAPITRE V

ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Pour essayer d'élucider la nature toujours controversée de la lymphogranulomatose, pour voir si le rôle de la tuberculose était dans son développement aussi important que certains auteurs le pensaient, nous avons entrepris un certain nombre de recherches, en liaison toujours intime avec celles d'ordre histologique. Nous diviserons cette étude en trois chapitres principaux :

I. — INOCULATION DE PRODUITS LYMPHOGRANULOMATEUX (1)

Le cobaye et le lapin servirent d'animaux d'expérience. Notre technique fut assez diverse suivant les cas. Nous eûmes recours tantôt à des greffes sous-cutanées de petits fragments de tissu lymphogranulomateux, tantôt, et le plus souvent, à des inoculations de broyat ganglionnaire sur sable émulsionné dans du sérum physiologique.

Ces injections furent faites tantôt par voie sous-cutanée, tantôt par voie intra-péritonéale et même pulmonaire. En outre, comme la clinique humaine semble indiquer la fréquence de la porte d'entrée du virus au niveau du pharynx, plusieurs lapins furent inoculés dans cette région. Nos animaux ont été sacrifiés à des intervalles variables, certains d'entre eux ayant été conservés pendant un an. Notre matériel fut fourni par neuf malades chez lesquels le diagnostic de maladie de Paltauf-Sternberg, vraisemblable cliniquement, fut toujours confirmé par une biopsie. En outre, dans deux de ces cas, le matériel fut recueilli, aussi stérilement que possible, au cours d'une autopsie.

Dans l'ensemble, nous n'avons obtenu aucun résultat positif. Plusieurs de nos cobayes moururent précocement, mais toujours d'une cause qui

(1) Cette question a déjà été l'objet d'une communication : « Quelques études expérimentales sur la lymphogranulomatose. » FOULON (P.) et LESBRE (PH.) : *Annales d'Anatomie pathologique*, t. VIII, n° 5, mai 1931.

parut absolument étrangère à nos inoculations. Le dernier cas qui fit l'objet d'une inoculation était celui de cette lymphogranulomatose, à localisation pulmonaire terminale suraiguë que nous avons déjà étudiée (obs. 9). Lui aussi, malgré la virulence apparente de l'agent causal, ne nous a donné, bien que deux animaux aient été inoculés directement dans un ganglion lymphatique latéro-trachéal, que des résultats complètement négatifs.

Nous désirons relater cependant plusieurs faits, qui méritent, à notre avis, quelques explications complémentaires.

Les cobayes, inoculés à partir de fragments de rate provenant d'un enfant du service du professeur Nobécourt (obs. 15), firent une tuberculose typique richement bacillifère, bien que le matériel employé fût seulement lymphogranulomateux et n'eût révélé histologiquement aucun bacille de Koch. Mais il faut ajouter que l'enfant mourut, quelque temps plus tard, d'une tuberculose généralisée, dont les granulations contenaient de nombreux bacilles. Ajoutons aussi que la cuti-réaction fut toujours négative.

Dans une autre observation (n° 8, fig. 25), la biopsie fut pratiquée au niveau d'un paquet ganglionnaire axillaire, dont les éléments constitutants étaient si adhérents entre eux, qu'il fut jugé préférable d'enlever le bloc en son entier. L'histologie montra que certains ganglions présentaient côte à côte des lésions de lymphogranulomatose et de tuberculose : au milieu d'un granulome particulièrement riche en cellules de Sternberg et en éosinophiles, se trouvaient des nodules caséux, parfois assez volumineux, entourés de la réaction épithélioïdo-giganti-cellulaire considérée comme caractéristique. Bien qu'il ait été impossible de déceler le moindre bacille de Koch, aucun doute, au point de vue morphologique, ne semblait subsister sur la spécificité d'une telle lésion.

Nous nous attendions donc à en recueillir une preuve absolue par nos inoculations. Or, aucun de nos cobayes ne présenta jamais la plus petite intumescence ganglionnaire de quelque nature que ce soit.

Ajoutons que, vers la même époque, il nous fut donné d'inoculer des animaux, à deux reprises différentes, avec des ganglions purement tuberculeux et que, dans ces deux cas, se produisit la tuberculisatation habituelle.

Nous nous trouvons donc ici en présence d'un fait en apparence anormal, dont l'explication nous paraît difficile.

Peut-être le hasard a-t-il voulu que les ganglions réservés à l'expérimentation fussent indemnes de toute tuberculose, alors que leurs voisins en étaient atteints : hypothèse que nous écartons d'emblée en raison de la similitude macroscopique des différents nodules prélevés.

L'on pourrait également se demander si, dans certaines conditions, la présence d'une lymphogranulomatose ne modifierait pas la virulence

habituelle du germe tuberculeux et empêcherait le développement des lésions habituelles chez le cobaye. En soi, la chose paraîtrait plausible, mais il faudrait pour cela que les deux maladies fussent sûrement de nature distincte; il faudrait aussi oublier les nombreux auteurs qui ont obtenu des résultats positifs.

D'ailleurs, d'autres hypothèses restent à discuter. Ou bien le virus



FIG. 25. — Association de lésions folliculaires tuberculeuses et de lésions lymphogranulomateuses (obs. 8).

tuberculeux est à la base des deux lésions; il resterait toujours à expliquer le résultat négatif de l'inoculation : peut-être serait-ce justement parce qu'il s'agirait de formes spéciales du bacille que l'absence de passages en série nous aurait empêché de mettre en évidence. Mais pourquoi, alors, ce virus anormal, point immédiatement pathogène pour le cobaye, avait-il créé chez l'homme des nécroses « caséuses » ? Le fait semble, au moins, paradoxal. Ou bien enfin, l'agent pathogène est autre et les aspects folliculaires « tuberculeux » n'ont aucune spécificité.

Nous ne pouvons que poser ces questions sans pouvoir actuellement y apporter la moindre solution.

Cependant, la dernière de ces hypothèses nous paraît être celle qu'il faut retenir dans un autre cas, sensiblement comparable.

Ici, un seul ganglion fut prélevé (obs. 10, fig. 26) et partagé en deux parties. Les cobayes restèrent indemnes, et pourtant l'histologie révéla une intrication de lésions granulomateuses et de nodules d'aspect folliculaire.

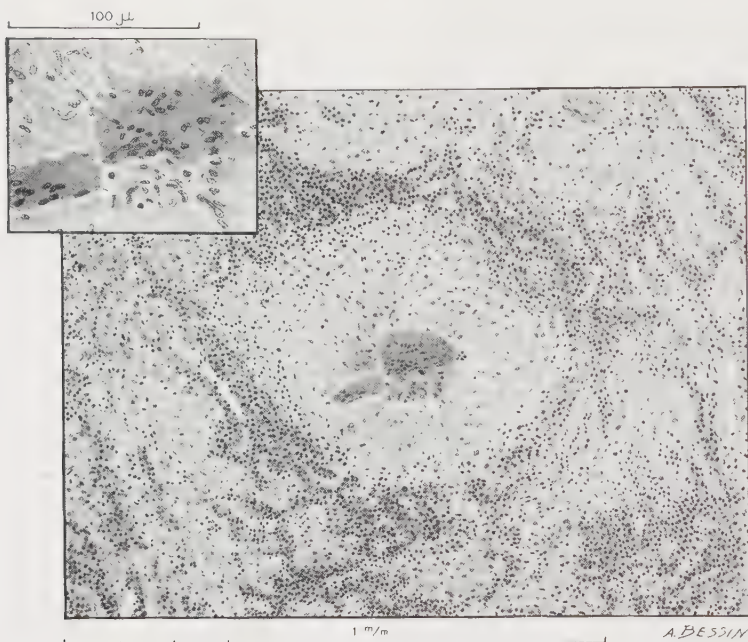


FIG. 26. — Follicule de structure particulière au milieu de lésions lymphogranulomateuses (obs. 10).

Toutefois la spécificité de ces nodules est des plus douteuses. Leur centre, constitué par un vaste plasmode multinucléé ou par un amas de polynucléaires, est entouré de cellules d'allure épithélioïde, puis d'éléments assez polymorphes, lymphocytes et plasmocytes, éosinophiles même en certains points. Il en résulte des images qui sont aussi bien celles d'une tuberculose que d'une mycose, ou plutôt ni de l'une ni de l'autre. C'est pourquoi nous nous demandons si l'agent en cause, dans ce cas de lymphogranulomatose, n'a pas produit ces formations nodulaires en même temps que les lésions habituelles. Et se serait alors la théorie générale de la spécificité histologique qui serait en cause.

Ce n'est pas, semble-t-il, le moment de discuter une telle hypothèse, malgré le très grand intérêt qui s'y attache. Cependant, nous désirons indiquer les résultats que nous ont donnés les inoculations pratiquées dans un dernier cas. Elles concordent avec les précédentes, bien que, cette fois, ce soit la spécificité du tissu « granulomateux » qui soit en jeu.

Le matériel fut prélevé à l'autopsie au niveau d'une masse médiastinale nécrotique, fréquemment irradiée auparavant (obs. 11). Quelles que soient les précautions que l'on puisse prendre, l'asepsie de tels fragments est illusoire; cependant, suivant notre technique habituelle, nous fîmes des injections sous-cutanées à quatre cobayes.

L'un d'eux mourut le lendemain d'un phlegmon putride de la paroi abdominale.

Un autre fut sacrifié deux mois plus tard. Au niveau du point d'inoculation pariéto-abdominal, existait une suppuration péritonéale enkystée au milieu de plusieurs anses grêles agglutinées. Le pus ne contenait que des germes banaux et la coque conjonctive qui l'entourait ne montrait elle-même qu'une réaction inflammatoire banale. Cependant, les ganglions rétro-manubriaux et lombo-sacrés étaient légèrement tuméfiés; histologiquement, leur richesse en polynucléaires éosinophiles était très accentuée et s'accompagnait parfois de gros macrophages : image ressemblant grossièrement à certains aspects de la maladie de Paltauf-Sternberg.

Or, il semble raisonnable d'admettre qu'une telle réaction ganglionnaire est ici secondaire à une infection péritonéale banale et n'a aucun rapport avec la lymphogranulomatose.

De même, chez un cobaye tuberculeux, nous avons examiné des ganglions rétro-manubriaux scfèreux dans lesquels la forme et la situation des cellules géantes, entourées d'une réaction inflammatoire polymorphe, rappelait à s'y méprendre le granulome le plus typique.

Il faut donc, à notre avis, être des plus circonspects lorsqu'on veut définir une lésion expérimentale du cobaye. Nous n'irons pas jusqu'à dire que certains résultats ne sont dus qu'à une erreur d'interprétation. Mais nous pensons que l'éosinophilie et certains aspects géanti-cellulaires ne sauraient être des tests suffisants pour affirmer une lésion de lymphogranulomatose.

Ainsi, nos inoculations, malgré l'absence de faits absolument positifs, nous ont cependant laissés apercevoir plusieurs particularités suggestives, qui sont dignes d'être retenues. Elles nous permettent d'émettre quelque doute sur la valeur absolue des aspects « tuberculeux » et « lymphogranulomateux » considérés comme tests dans l'expérimentation sur le cobaye.

Elles nous ont donc incité à nous adresser à d'autres modes d'investigation.

II. — CULTURES

Nous ne pouvions évidemment négliger les recherches de cet ordre. Bien qu'elles n'eussent généralement donné aucun résultat, leur pratique avait cependant permis à plusieurs auteurs d'isoler des germes divers, et c'eût été là pour nous une base précieuse en vue d'inoculations ultérieures.

Pour éliminer, autant que possible, les causes d'erreur, nous avons traité de manière identique des ganglions de nature différente.

Des fragments ganglionnaires ont étéensemencés sur différents milieux. Deux cas de lymphogranulomatose et trois cas d'adénite subaiguë banale ou tuberculeuse sont restés stériles.

Par contre, dans quatre cas de lymphogranulomatose, nous avons obtenu en milieu anaérobie, constitué d'eau peptonée-sérum humain à 1/10 sous huile de vaseline, des développements microbiens. Au bout de trois semaines environ est apparu un trouble dans la partie inférieure du milieu, constitué par une sorte de gelée non gramophile de formes bacillaires parfois mycéliennes et de cocci irréguliers et irrégulièrement colorables, disposés à intervalles inégaux dans des sortes de gaines bacilliformes. Il s'agissait de formes filtrantes streptococciques, déjà étudiées par Ramsin, par Hauduroy et Lesbre. Par repiquages sur gélose au sang, les cultures se développèrent progressivement et donnèrent ensuite, en bouillon ordinaire, un culot floconneux constitué de formes streptococciques fines, à chaînettes assez longues, de plus en plus régulières, non hémolytiques, peu toxigènes et dénuées de virulence. Leur inoculation à l'animal ne donna aucun résultat.

Mais, d'autre part, dans un ganglion épithéliomateux métastatique, nous isolâmes des formes microbiennes absolument analogues, quoique de développement plus rapide et d'emblée plus régulières.

Si nous signalons ces résultats, ce n'est pas que nous y attachons une valeur quelconque pour le problème actuel. Nous ne saurions voir en ces germes l'agent causal de la lymphogranulomatose. Leur présence d'ailleurs dans un ganglion épithéliomateux leur retire toute valeur spécifique.

Nous les interprétons seulement comme une preuve nouvelle du « microbisme latent » ganglionnaire, susceptible d'expliquer en partie la diversité des faits expérimentaux; nombre de résultats expérimentaux plus ou moins probants, surtout la plupart des tuberculoses du cobaye, n'ont pas d'autre origine.

Nous avons en outre, à plusieurs reprises, essayé de cultiver le sang de nos malades. Nous choisîmes les cas où la fièvre était la plus élevée.

Malgré la diversité des milieux employés, toutes nos cultures restèrent stériles, même celles sur sérum coagulé, qui, au dire de N. Busni, donneraient cependant naissance, avec une fréquence presque absolue, à un virus de morphologie curieuse.

À défaut du test bactériologique, nous avons été conduits à rechercher si l'on pouvait, par d'autres épreuves biologiques, mettre en évidence une spécificité de la maladie de Paltauf-Sternberg.

III. — RECHERCHES BIOLOGIQUES

Les tentatives de réactions de déviation du complément à partir d'antigènes aqueux, alcooliques ou alcoolo-cholestériniques provenant de ganglions biopsiés, sont restées négatives. Il en est de même des intra-dermo-réactions faites avec des extraits ganglionnaires totaux ou fractionnés (précipitation des nucléo-albumines par l'acide acétique et redissolution du précipité dans l'eau physiologique alcalinisée à la soude). D'autres intra-dermo-réactions pratiquées avec le filtrat des cultures de streptocoques isolées des ganglions n'ont, elles aussi, donné aucun résultat. Ce fait s'explique d'ailleurs facilement par l'absence de pouvoir toxigène de ces formes filtrantes. Mais si l'on peut attribuer comme cause de cette absence de réaction cutanée la non-valeur de nos antigènes, l'on peut cependant, et peut-être avec plus de raison, émettre une opinion différente.

L'étude de la *cuti-réaction* tuberculinique, chez les lymphogranulomateux, nous a en effet montré que ces malades présentaient un « terrain » spécial (1).

Nous n'entrerons pas dans le détail des observations que nous avons faites depuis deux années; nous en schématiserons seulement les résultats. Ceux-ci sont encore, il faut le dire dès l'abord, très imparfaits et suggèrent plutôt des hypothèses qu'ils ne permettent de conclusions.

1° Tous les auteurs qui se sont livrés à cette recherche s'accordent à dire que la *cuti-réaction* à la tuberculine est habituellement *négative* dans la lymphogranulomatose. Nous avons déjà signalé ce fait dans une étude publiée avec M. Nobécourt et ses collaborateurs à propos de notre observation 15. Dans huit cas, sur les neuf que nous avons relevés dans la littérature, la *cuti-réaction* s'était montrée négative, même chez deux enfants qui présentaient des lésions tuberculeuses évi-

(1) Voir la communication suivante : « Quelques recherches biologiques dans la lymphogranulomatose », par HUGUENIN (R.) et FOULON (P.) : *Annales d'Anatomie pathologique*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931 (III^e Réunion plénière de la Société anatomique).

dentes, contrôlées ultérieurement par les inoculations au cobaye et l'examen histo-bactériologique.

Les faits que nous avons étudiés ultérieurement s'accordent, dans l'ensemble, avec cette opinion, mais ils nous ont paru cependant plus complexes et dignes d'être étudiés de plus près :

1° D'abord, chez certains malades, on observe des phénomènes de *sensibilisation locale*. Si l'on répète l'inoculation de tuberculine dans le voisinage d'une cuti-réaction négative, on obtient parfois (lorsque l'on n'est pas en présence d'une poussée évolutive aiguë ou terminale de la lymphogranulomatose), une positivité de la deuxième cuti-réaction et une réactivation de la première. Une inoculation témoin, pratiquée à distance, se montre négative, ce qui prouve bien qu'il s'agit là d'un véritable phénomène de sensibilisation locale. Ce fait n'est pas sans intérêt, car il montre qu'il n'y a pas (dans certaines circonstances, nous l'avons dit), une impossibilité absolue à ce que le système « X », qui est responsable de ces réactions cutanées dites « allergiques », puisse les faire naître au cours de la granulomatose.

2° Un troisième fait, c'est que la *négativité n'est pas constante* au cours de l'évolution de la maladie. Nous avons vu, en effet, chez plusieurs malades qui présentaient d'abord une cuti-réaction négative, celle-ci devenir ultérieurement positive. Cette cuti-réaction positive, et parfois même précoce, intense, durable (moins sans doute que dans les adénopathies tuberculeuses), ne nous est apparue qu'au moment où le malade semblait cliniquement très amélioré, sinon guéri. Mais aussi, nous avons vu la *cuti-réaction redevenir négative* chez le même malade, ce phénomène coïncidant avec une nouvelle poussée évolutive de la maladie. Il est même intéressant de souligner (l'observation en est malheureusement jusqu'ici unique) que la diminution de la cuti-réaction, redevenue presque négative, fut le premier signe d'une poussée évolutive, encore non manifeste cliniquement et hématologiquement (obs. 9).

L'apparition d'une cuti-réaction positive fut donc, chez nos malades, précédemment « négatifs », consécutive à la disparition clinique des lésions, après radiothérapie. On devait pourtant se demander si l'irradiation des téguments n'était pas responsable d'une sorte de « sensibilisation cutanée » qu'il faudrait alors générale, car l'inoculation de tuberculine fut pratiquée en dehors des zones traitées. Mais cette interprétation ne nous paraît pas exacte, car nous n'avons point vu réapparaître la cuti-réaction au cours ou à la suite d'un traitement par rayons X, qui était sans effet clinique apparent. Il semble donc que nous puissions provisoirement admettre que la cuti-réaction devient positive lorsque les lésions sont largement atténuées. Nous nous proposons donc de rechercher si ce n'est pas là comme un test de « guérison relative », et à l'encontre, si la redispari-

tion (ou l'atténuation) de la réaction cutanée à la tuberculine n'est pas un témoin d'une récidive point encore manifeste : c'est ce que nous avons observé jusqu'ici.

3° Un autre fait intéressant réside dans l'étude de l'*intradermo-réaction à la tuberculine*. On sait quelles discussions passionnées a motivées la comparaison entre cuti- et intradermo-réaction. Dans nos quelques recherches, nous avons observé que l'intradermo-réaction se montre parfois aussi complètement négative. Par contre, elle est nettement plus sensible que la cuti-réaction ; il existe parfois encore une réponse, au moins légère, alors que la cuti-réaction est complètement négative (ce fait s'observe aussi, par exemple, chez des convalescents de coqueluche ou au cours de certaines adénopathies). Il nous semblerait donc (en nous plaçant bien entendu au strict point de vue des réactions à la tuberculine dans la lymphogranulomatose) que l'intradermo-réaction, plus sensible, est trop sensible, et qu'il vaut mieux user de la cuti-réaction, plus brutale et plus nette dans ses résultats.

Il était ensuite intéressant de rechercher si ces variations des réactions cutanées à la tuberculine, au cours de l'évolution de la lymphogranulomatose, étaient isolées ou coexistaient avec d'autres manifestations du même ordre. Nous avons recherché chez plusieurs malades diverses réactions cutanées pour tenter d'élucider si cette réaction tuberculinique avait ou n'avait point de valeur spécifique.

4° Nous avons en particulier fait de nombreuses intradermo-réactions avec du sérum de cheval. Mais l'on sait que même chez un individu normal (les recherches de Dujardin l'ont nettement montré), il faut, pour obtenir un résultat positif, pratiquer des inoculations successives. Nous n'avons jamais pu en faire en très grand nombre, mais jusqu'ici, les quelques répétitions que nous avons réalisées ne nous ont jamais donné de résultat positif. Nous avons cherché aussi si, en présence d'une réaction à la tuberculine négative, même après réinoculation, on pouvait obtenir une manifestation positive après injection de sérum de cheval. Les résultats ont toujours été négatifs.

5° Par contre, chez des malades à cuti-réaction tuberculinique négative, nous avons pratiqué des intradermo-réactions à l'histamine. Les résultats en sont curieusement discordants. La réaction à l'histamine s'est montrée positive et absolument normale chez une malade dont les réactions tuberculiniques étaient depuis longtemps négatives, et cela même à la période agonique. Nous étions donc tentés de penser qu'il y avait là deux phénomènes absolument distincts, et que l'hypothétique « substance H » de Lewis, qui interviendrait après inoculation d'histamine pour déterminer la réaction dite positive, représentait un mécanisme différent de celui des réactions tuberculiniques. (Nous avons d'ail-

leurs, dans plusieurs recherches de contrôle, vérifié ce fait chez divers malades à réactions tuberculiniques faibles ou nulles.)

Pour contrôler ce phénomène, nous avons cherché si dans d'autres maladies, à la période agonique, l'inoculation d'histamine était toujours positive. Or, elle s'est montrée parfois négative. On eût donc été tenté de voir, dans cette dissociation des réactions tuberculine-histamine, au cours de la lymphogranulomatose, un argument qui plaiderait en faveur de la valeur spécifique des réactions à la tuberculine dans cette maladie. Mais, chez un autre malade, atteint de lymphogranulomatose, la réaction à l'histamine, pratiquée en période aiguë, s'est montrée anormalement faible. Il y aurait donc lieu de rechercher s'il n'y a pas là deux variétés de réactions cutanées, à dissocier franchement l'une de l'autre et qui pourraient avoir une valeur, toutes les deux, dans la lymphogranulomatose.

6° Restait à voir si ces manifestations cutanées avaient quelque corrélation avec d'autres perturbations biologiques, en particulier d'ordre sérologique. Nous avons pratiqué, chez plusieurs malades, des réactions sérologiques diverses. Les réactions de la syphilis se montrent habituellement négatives. Le taux d'albumine du sérum est variable, mais jamais très élevé et ne paraît pas en rapport bien net avec la fonte des lésions granulomateuses, consécutive à la radiothérapie. Par contre, la réaction à la résorcine de Vernes nous a donné jusqu'ici des résultats curieusement concordants avec les manifestations cutanées. Sans vouloir discuter sur la valeur spécifique de cette réaction par rapport à la tuberculose (ce qui n'est pas le lieu ici), nous avons constaté que le degré de la floculation à la résorcine était toujours très élevé chez les malades en poussée et lorsque la cuti-réaction était négative (par exemple, 89, 110, 120). Par contre, ce degré baisse considérablement lorsque la malade est cliniquement très améliorée et lorsque la cuti-réaction est positive (par exemple 12, 10, 4). Il remonte ensuite avec l'apparition de nouveaux signes cliniques et parallèlement à la diminution ou à la disparition de la cuti-réaction. Ainsi, chez une malade (obs. 9), la réaction à la résorcine donnait 89 avec cuti-réaction négative en pleine poussée; 10 avec la cuti-réaction positive apparemment guérie; 50 avec cuti-réaction sub-positive et intradermo-réaction positive; 100 avec cuti-réaction et intradermo-réaction négatives. Par contre, il n'y a aucun parallélisme précis entre la floculation à la résorcine et le taux d'albumine du sérum.

Il est donc très curieux de constater que les variations des réactions cutanées à la tuberculine vont comme de pair avec certains troubles de floculation du sérum.

7° Une dernière question se posait: de chercher si ces diverses manifestations biologiques étaient parallèles avec les modifications de la for-

mule hématologique, en ce qui concerne en particulier le « dépistage » de la survenue des poussées évolutives, facteur considéré par beaucoup d'auteurs comme très important pour la mise en œuvre de la thérapeutique.

Or, les variations de la formule sanguine se sont montrées en relation moins précise et moins précoce dans leur apparition, dans les cas que nous avons observés, que les manifestations cutanées et sérologiques. Elles ne répondent peut-être pas, il est vrai, aux mêmes perturbations.

Cependant, chez cette malade dont nous citons plus haut les chiffres de floculation à la résorcine, nous avons constaté en période fébrile, avec cuti-réaction négative, 14.600 leucocytes, dont 82 % de granulocytes neutrophiles et 1 % d'éosinophiles. Trois semaines plus tard, alors que la cuti-réaction était devenue positive, il n'y avait plus que 4400 leucocytes, dont 79 % de neutrophiles et 3,5 % d'éosinophiles.

Il est évident que nos recherches, encore trop peu nombreuses, n'entraînent aucune conclusion précise. Elles n'ont que la valeur de faits, — intéressants à ce qu'il nous semble, — qui suggèrent quelques hypothèses.

Ainsi il semblerait, *a priori*, que la constante négativité de la cuti-réaction, au cours des poussées évolutives de la lymphogranulomatose, devrait être considérée comme un témoin que cette affection n'est pas de nature tuberculeuse, puisque cette « réaction d'infection » (Bezançon et Philibert) est précisément négative quand l'infection évolue.

Cette assertion, cependant, n'est pas absolue et le problème biologique ne paraît pas aussi simple. Contrairement à l'opinion de Vigneron (qui pense que la négativité de la cuti-réaction à la tuberculine, dans la tuberculose évolutive, est contemporaine de la cachexie), Huguenin, M^{me} Liberson et Y. Dupont, ont vu des tuberculoses non cachectiques, et en particulier des tuberculoses ganglionnaires, s'accompagner de cuti-réactions négatives qui peuvent, ultérieurement, redevenir positives quand la lésion rétrocede.

Ce fait serait apparemment en désaccord avec l'opinion que nous avons émise avec Nobécourt et ses collaborateurs. Nous pensions alors que la lymphogranulomatose était avant tout une « maladie anergisante ». Mais il ne faut peut-être pas être aussi affirmatif et l'on doit envisager l'intervention de facteurs, indépendants de la nature étiologique de l'affection, parmi lesquels la localisation « réticulaire » des lésions n'est sans doute pas sans intérêt.

On pourrait suggérer aussi, que si la lymphogranulomatose est due à un virus tuberculeux particulier (forme filtrable par exemple) et constitue une réaction inflammatoire d'un type spécial, il est normal qu'elle ne s'accompagne pas d'une réaction positive après inoculation d'un extrait de

corps bacillaire. Il n'en reste pas moins que cette hypothèse est insuffisante, car on devrait voir alors la cuti-réaction positive chez les malades qui présentent en même temps des lésions de type « tuberculeux » dans les ganglions : ce que nous n'avons pas observé. On expliquerait mal encore les variations de la cuti-réaction. On serait alors, à considérer ce point de vue, plutôt tenté de penser que la lymphogranulomatose se comporte comme une affection anergisante au cours de ses poussées évolutives.

Mais cette absence de réaction cutanée est-elle spécifique pour la tuberculine ? Les arguments que nous avons apportés montrent que cette question reste encore obscure et conduit devant des problèmes biologiques très complexes, qu'il serait très intéressant d'étudier, sur le mécanisme de ces réactions.

Pratiquement, même, on ne peut tirer de la cuti-réaction une conclusion absolue (ce que nous avons cru un instant) pour le diagnostic des adénopathies tuberculeuses ou granulomateuses. Sans doute, dans la règle, la cuti-réaction est fortement positive dans celles-là, négative dans celles-ci. Mais l'inverse aussi peut s'observer.

Weismann-Netter a apporté des faits très comparables à ceux que nous avons décrits. Il est enclin à en conclure que leur « groupement biologique n'est guère en faveur de l'assimilation à la tuberculose de la maladie de Paltauf-Sternberg », conclusion qui nous paraît prématurée.

CHAPITRE VI

RAPPORTS DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE AVEC CERTAINES AFFECTIONS

Nous envisageons, dans ce chapitre, certaines variétés de ressemblances que la lymphogranulomatose peut avoir vis-à-vis d'autres maladies. Ces similitudes nous entraîneront tantôt dans le domaine de la clinique, tantôt dans celui de l'étiologie et de l'expérimentation, tantôt enfin dans celui de l'anatomie pathologique.

Mais nous préférons réunir dans un même chapitre ces questions d'ordre pourtant divers, parce que nous espérons ainsi mieux faire ressortir quelle est la place que doit occuper la lymphogranulomatose parmi les affections du système hémolympopoïétique.

I. — *RAPPORTS AVEC LA TUBERCULOSE*

En décrivant la lymphogranulomatose, Sternberg a posé d'emblée la question des rapports de cette maladie avec la tuberculose. Depuis cette époque, son étude se résume en partie dans celle de son étiologie. Nous signalerons simplement les opinions de Fraenckel et Much qui attribuaient une valeur à leurs granulations Gramm + et antiformino-résistantes. Plus tard, l'on incrimina le virus tuberculeux ; d'autres auteurs dénièrent à la tuberculose toute importance dans la genèse de la lymphogranulomatose. En France, M. Bezançon et ses collaborateurs sont revenus à plusieurs reprises sur cette question et, dans un article très récent basé sur l'étude de six observations, ils concluaient que, selon toute vraisemblance, la tuberculose ne jouait aucun rôle dans la production d'une lymphogranulomatose. Enfin, à la dernière Réunion plénière de la Société anatomique, M. Titu Vasiliu, dans un rapport très documenté où il embrassait l'ensemble de la question de l'étiologie, traitait d'une façon toute particulière celle de la tuberculose, sans pouvoir arriver à des conclusions définitives.

Nous désirons exposer les considérations cliniques, physio-pathologiques et anatomiques qui peuvent être d'un certain secours dans la discussion. La plupart d'entre elles ont déjà été vues par nous au cours des différents chapitres de ce travail. Mais nous pensons que ce n'est pas faire une redite inutile que de les synthétiser dans un chapitre d'ensemble.

Du point de vue clinique, la lymphogranulomatose survient fréquemment chez des individus porteurs de lésions tuberculeuses plus ou moins torpides. D'autre part, au cours de l'évolution d'une lymphogranulomatose, des lésions tuberculeuses peuvent apparaître et donner naissance à des symptômes propres. Le premier fait ne saurait être un argument en faveur de l'origine tuberculeuse : la diffusion de la tuberculose est telle chez l'adulte qu'il est fatal que la plupart des malades atteints de lymphogranulomatose aient eu antérieurement déjà une atteinte tuberculeuse, si fruste qu'elle ait été. Il peut ne s'agir là, de toute évidence, que de coïncidence.

Dans le deuxième cas, l'éclosion des lésions tuberculeuses ne doit pas, non plus, à notre avis, comporter un enseignement précis. Là encore, ainsi que nous l'avons vu, on peut admettre qu'elle ne s'est produite qu'en raison du terrain déficient. « anergique », produit par la lymphogranulomatose.

C'est ce que semble nous apprendre l'observation de cet enfant qui fut soigné dans le service du professeur Nobécourt (obs. 15).

La tuberculose n'eut chez lui aucune expression clinique, et sa cuti-réaction fut toujours négative. A l'autopsie, on ne trouva que des lésions récentes, de type miliaire exsudatif, dans de très nombreux organes. Encore qu'il ait été impossible de mettre en évidence un foyer primitif ancien, il semble que cette efflorescence terminale soit due simplement à l'état général de l'enfant, rendu précaire par sa lymphogranulomatose.

Dans un autre cas (obs. 8), l'association de lymphogranulomatose et de tuberculose fut constatée par la biopsie d'un ganglion axillaire, et l'autopsie permit d'en apprécier toute l'importance et de préciser, semble-t-il, la succession des deux processus. La lymphogranulomatose était relativement récente (dix mois), tandis qu'il existait, au niveau du rein droit, une tuberculose manifestement ancienne caractérisée par des cavités à parois scléreuses, presque dépourvues de tout caséum. Tout l'arbre génito-urinaire sous-jacent était atteint : uretère, vessie, prostate, épiddidyme. Là, les lésions étaient uniquement tuberculeuses. Dans le poumon, tuberculose et lymphogranulomatose voisinaient et il était vraisemblable que la tuberculose était d'apparition récente, car elle revêtait généralement une forme granulique folliculaire, avec sclérose très peu marquée, tandis que les nodules granulomateux étaient

volumineux et beaucoup plus riches en collagène. Il en était de même dans la rate et dans certains ganglions. En étiquetant cette observation lymphogranulomatose à évolution rapide survenue chez un malade porteur d'une tuberculose rénale, avec dissémination tuberculeuse secondaire, nous pensons être dans la vérité. Cependant, si, l'on ne peut pas ne pas penser à une simple coïncidence : apparition d'une lymphogranulomatose chez un malade antérieurement tuberculeux, il est assez troublant de constater, au moins dans certains organes, l'intrication des deux lésions.

Une deuxième question, toujours d'ordre clinique, doit être envisagée, c'est celle de la lymphadénie tuberculeuse, ou macropoly-adénopathie tuberculeuse de Sabrazès. Cliniquement, elle peut être difficile à distinguer d'autres lymphadénies leucémiques ou aleucémiques et de la lymphogranulomatose. Si, dans certains cas, ses lésions histologiques sont d'une spécificité relative, dans d'autres, elles ne laissent place à aucun doute.

Notre observation 18 est un bel exemple, chez un nègre des Antilles, d'une de ces polyadénopathies tuberculeuses. Tous les territoires ganglionnaires périphériques étaient envahis; certains d'entre eux avaient subi, dans un hôpital parisien, une radiothérapie assez intense qui avait fait diminuer les ganglions, mais qui n'avait pas pu les faire disparaître. Ceux qui persistaient présentaient les caractères cliniques de ganglions granulomateux : même réunion à plusieurs, en une masse bosselée, assez mobile sur son voisinage et très dure. Seules les adénopathies inguinales droites, d'apparition récente, et non encore soumises à une thérapeutique, gardaient le caractère d'une adénopathie tuberculeuse, avec le ramollissement de leur masse centrale presque fluctuante.

S'il n'y avait pas eu cette tuméfaction inguinale et si, d'autre part, la formule sanguine n'avait pas montré l'existence d'une mononucléose assez notable, le diagnostic clinique eut été impossible à faire. Si nous insistons sur ce point, c'est pour bien montrer que la tuberculose peut donner des formes d'adénopathies cliniquement superposables à celles de la lymphogranulomatose.

Cette ressemblance est parfois plus grande encore dans des adénopathies cervicales : l'on peut se demander, en effet, en présence de certains malades, s'il s'agit d'une tuberculose ou bien d'une lymphogranulomatose au début qui n'intéresse encore qu'une seule aire ganglionnaire; si, dans les cas typiques, les adénopathies de la tuberculose ont des caractères bien particuliers : multiplicité des adénopathies, souvent indépendantes les unes des autres, constituées par des ganglions de consistance molle, généralement centrées par une tuméfaction plus volumineuse dans laquelle on peut fréquemment percevoir de la fluctuation,

elles offrent, soit par leur ancienneté, soit comme nous l'avons vu, en raison des remaniements thérapeutiques, parfois des caractères différents. De même, les adénopathies de la lymphogranulomatose sont constituées habituellement par une masse dont les différents éléments sont réunis entre eux, masse toujours dure, bien mobile sur les tissus qui l'entourent; mais il n'est pas rare, surtout au début de l'affection, de les voir formées d'éléments distincts les uns des autres, de consistance moyenne, très mobiles. Dans notre observation 1, il existait ainsi, dans la région cervicale droite, une chaîne de ganglions qui commençait en haut derrière l'angle de la mâchoire, pour descendre en bas jusqu'au niveau du creux sus-claviculaire. La plupart de ces ganglions étaient très mobiles, de consistance molle, isolés les uns des autres. Seule, à la partie moyenne, on trouvait une masse plus dure qui adhérait à la face profonde du sterno-mastoïdien. Le diagnostic clinique était vraiment impossible et eût pu même faire penser davantage à une tuberculose qu'à une lymphogranulomatose. Ce fut seulement la biopsie qui permit de reconnaître l'image typique de la maladie de Paltauf-Sternberg.

Telles sont les principales considérations d'ordre clinique que nous croyons devoir faire sur cette question.

Du point de vue physio-pathologique, nous ne répéterons pas ce que nous avons déjà dit à propos de l'étude de la cuti-réaction ou à propos de celle de différentes réactions sérologiques, telles que l'épreuve à la résorcine de Vernes. Elles nous semblent apporter surtout des arguments en faveur des modifications que la lymphogranulomatose produit dans l'état d'ergie de l'organisme, indépendamment de tout rapport avec la tuberculose.

Du point de vue anatomo-pathologique, il n'est pas non plus possible, à notre avis, d'apporter des précisions plus grandes. Dans une première série de faits, les lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses sont plus ou moins éloignées les unes des autres, ou siègent même dans des organes différents. Dans une seconde variété, elles coexistent dans le même organe et sont intriquées l'une dans l'autre (obs. 8).

Enfin, dans un troisième cas, qu'il existe ou non des lésions tuberculeuses, les colorations microbiennes viennent mettre en évidence, dans le granulome lui-même, des bacilles acido-résistants que l'inoculation au cobaye permet d'affirmer comme étant de nature tuberculeuse. Ce fait que nous n'avons personnellement jamais constaté, a été mis en évidence par de nombreux auteurs. Tout cela ne prouve pas que ce bacille de Koch ait eu un rôle dans la genèse des lésions granulomateuses, d'autant plus qu'il s'agit dans ces cas-là de ganglions lymphatiques et qu'on peut admettre une diffusion terminale du bacille qui prolifère dans le granulome sans pouvoir métamorphoser ces cellules en éléments épithélioïdes

ou langhansiens typiques. Là encore, si l'on peut, avec vraisemblance, penser qu'il s'agit de simple coïncidence, on doit cependant considérer la fréquence de semblables investigations avec une attention particulière.

Nous avons fait remarquer, au cours de notre étude anatomo-pathologique, que dans les deux cas où coexistaient la lymphogranulomatose et la tuberculose, les cellules de Sternberg prenaient fréquemment une forme langhansienne, encore qu'elles aient toujours été très différentes de la cellule géante typique de tuberculose.

La question se complique du fait des résultats plus ou moins contradictoires apportés par les différents auteurs qui se sont occupés de l'expérimentation dans ce domaine. Il serait trop long de rapporter leurs opinions. Le rapport de M. Titu Vasiliu a donné de ce point de vue une bibliographie très complète. Nous n'essayerons donc ici que de schématiser les faits principaux qui ont été obtenus.

Tout d'abord, des inoculations de tissu purement lymphogranulomateux ont produit chez l'animal d'expérience, le cobaye presque toujours, des lésions tuberculeuses typiques. C'est là, de beaucoup, l'éventualité la plus fréquente. Certains auteurs l'ont constatée à maintes reprises; c'est ainsi que T. Vasiliu et Iriminoiu ont obtenu, dans 10 cas sur 13, une tuberculisation du cobaye.

Dans certains, il faut plusieurs passages pour arriver à mettre le bacille en évidence, ce qui est en faveur d'une morphologie première à type de virus filtrant.

A l'opposé de ces cas que l'on peut qualifier de positifs, il en est de nombreux autres qui ne furent suivis d'aucune tuberculisation du cobaye. Ceelen et Rabinovitch ne l'ont constatée en effet que dans 1 cas sur 11. Dans nos propres observations, le résultat fut comparable.

Il existe enfin des cas où le virus tuberculeux put être mis en évidence et où, chez le cobaye, se produisirent des lésions de type granulomateux.

Nous rappelons à ce sujet les expériences de Coyon et M^{lle} Brun, puis de Faure-Beaulieu et M^{lle} Brun. Ces auteurs ont obtenu des images qu'ils considèrent comme superposables à celles de la lymphogranulomatose humaine, et surtout la production d'un phénomène de Koch à partir de produits granulomateux. De tous les arguments qu'ils rapportent, on serait tenté de conclure que la lymphogranulomatose a une étiologie tuberculeuse. Mais, il ne faut pas oublier l'existence d'un microbisme latent ganglionnaire, pierre d'achoppement à laquelle on se bute toujours dans ce domaine.

Il faut aussi se souvenir que les réactions histologiques du cobaye ne sont peut-être pas comparables à celle de l'homme. Nous rappellerons que, chez un animal inoculé avec un produit tuberculeux pur (ganglion

tuberculeux), dans les formations lymphoïdes rétro-sternales, il existait au milieu de la sclérose une réaction cellulaire polymorphe, parmi laquelle des cellules à noyau bourgeonnant rappelaient la morphologie de la cellule de Sternberg. Or, dans un cas comme celui-ci, il ne s'agissait pas d'une lymphogranulomatose, et l'aspect de ces ganglions scléreux présentait des transitions avec celui d'autres ganglions trachéo-bronchiques qui, manifestement, offraient un aspect spécifique du bacille de Koch.

L. Cornil et D. Olmer ont, de leur côté, obtenu, dans 3 cas sur 4, des lésions spléniques intéressantes, à type de micro-abcès, entourées d'une réaction d'aspect granulomateux. Ils rapprochent leurs expériences de celles de M. Bezançon et de ses collaborateurs.

La transmission de la lymphogranulomatose n'en apparaît pas moins comme un fait absolument exceptionnel. Le cas de Priesel et Winkelbauer de transmission placentaire est d'ailleurs unique dans la littérature.

Nous n'avons évidemment relaté que quelques exemples, mais ils nous paraissent suffisants pour pouvoir émettre une conclusion, hypothétique sans doute, sur les rapports de la tuberculose et de la lymphogranulomatose. A première vue, il peut apparaître aussi difficile de les admettre comme de les rejeter d'une manière complète. Aussi bien la positivité que la négativité des expériences ne peut apporter le moindre argument en faveur de l'une ou de l'autre opinion. Cependant, il nous semble que la très grande fréquence avec laquelle, dans des cas non douteux, certains auteurs ont noté la coexistence des deux maladies, doit être un élément très important dans la discussion qui nous occupe. Nous savons sans doute que MM. Prosper-Emile Weill et Coste ont démontré la possibilité d'inoculation de tuberculose au cobaye à partir de ganglions de leucémie lymphoïde. Ils ne tiraient argument de ce fait que pour démontrer le microbisme latent. Celui-ci est hors de doute et capable d'expliquer un certain nombre de résultats positifs. Mais ils ne sauraient rendre compte du pourcentage très élevé obtenu par certains auteurs.

Il serait donc possible que le syndrome de Paltauf-Sternberg puisse, dans certaines conditions, être produit par une forme plus ou moins déviée du bacille de Koch, alors que, dans d'autres cas, ce serait une infection tout à fait différente qui serait en cause.

Une telle conclusion est opposée aux résultats que, personnellement, nous avons obtenus. Aucune de nos inoculations, sauf celle qui eut comme matériel les ganglions et la rate de l'enfant mort ultérieurement de granulie, ne nous donna de tuberculose du cobaye. Nous serions donc tentés de penser qu'à côté de la tuberculose, d'autres germes infectieux sont capables de produire une lymphogranulomatose. Il s'agirait alors d'un syndrome dont l'étiologie peut être multiple et dont une étude ultérieure permettra de démembrer les différents éléments constitutifs.

II. — RAPPORTS AVEC LES RÉTICULO-ENDOTHÉLIOSES

En envisageant les rapports avec la tuberculose, nous avons eu surtout en vue ceux qui concernaient l'étiologie de l'affection.

Mais il nous semble que cette question n'est au fond qu'assez secondaire. Si nous admettons, en effet, que des germes différents sont capables de produire des lésions granulomateuses et un syndrome clinique correspondant, nous en arrivons à cette conclusion que le facteur essentiel est d'un autre ordre et, là encore, nous sommes obligés de recourir au « terrain » pour expliquer les résultats souvent disparates de l'expérimentation.

C'est pourquoi il nous semble que l'étude d'autres affections du système réticulo-endothélial doit trouver ici sa place à côté de celle de la lymphogranulomatose, et peut permettre de mieux comprendre les caractères de cette dernière maladie.

Si nous nous reportons en effet à ces maladies que l'on peut définir du nom général de « histiocytomatoses », nous voyons qu'il en existe des variétés nombreuses.

Epstein en distingue les types suivants :

1° *Histiocytomatoses macrophagiques*. — Elles sont caractérisées par une augmentation des tendances macrophagiques et phagocytaires des éléments réticulo-endothéliaux. On peut en distinguer deux variétés principales. La première relève d'un métabolisme dérégulé de certaines substances graisseuses (noyaux cholestériniques, combinés cholestériniques particuliers, graisses neutres, dérivés de graisses neutres, avec, en plus, des quantités variables de phosphatides). Dans ce groupe, on peut ranger l'hyperplasie cellulaire graisseuse du diabète sucré, la xanthomatose généralisée et l'hépatosplénomégalie de Niemann-Pick, cette dernière affection relevant d'une altération congénitale du système histiocytaire.

Dans une deuxième variété, l'élément macrophagé est la cérasine; c'est là la lésion essentielle de la maladie de Gaucher. Auprès de cette affection, on peut ranger des processus d'un caractère plus localisé, tels que les xanthomes uniques.

2° *Histiocytomatoses proliférantes inflammatoires*. — Elles comprennent les granulomatoses, ce terme étant appliqué d'une façon très générale à des affections systématisées des organes lympho-hémopoïétiques. Parmi elles, la lymphogranulomatose occupe une place prépondérante. On peut y adjoindre des processus apparaissant également en dehors de ces organes, tels que le mycosis fongoïde et, par analogie, certaines images histologiques de la typhoïde.

3° *Histiocytomatoses hyperplasiques*. — Elles comprennent une série d'affections qui sont encore très mal classées et dont il est difficile, à l'heure actuelle, de se faire une opinion précise. Certaines sont très voisines de la lymphogranulomatose, à tel point que le diagnostic, non seulement du point de vue clinique, mais également du point de vue histologique, peut se poser. Elles sont caractérisées par la tendance phagocytaire très peu marquée de leurs éléments, accompagnée d'un processus hyperplasique au contraire très accentué. On peut en distinguer plusieurs variétés :

a) Certaines s'accompagnent de modifications sanguines importantes : ce sont de véritables *leucémies à monocytes*; en France, Merklen et Wolff en ont décrit les caractères; leur diagnostic est facilité par l'existence dans le sang d'un très grand nombre de monocytes.

b) A côté d'elles, on peut placer les cas de *réticuloses aleucémiques*, dont celui de Letterer est un des plus caractéristiques. Il concerne un nourrisson de 6 mois, atteint de purpura, de splénomégalie et d'une élévation thermique au voisinage de 40°. Une otite bilatérale paraissait avoir été le point de départ de tous les accidents. La mort survint rapidement dans un syndrome clinique de purpura infectieux, qui rappelait un peu par certains côtés la fièvre typhoïde.

Histologiquement, aussi bien dans la rate que dans les ganglions, il ne subsiste presque plus de lymphocytes. On ne voit que des cellules volumineuses, parfois multinucléées, dont l'origine réticulaire ne fait aucun doute. L'endothélium des sinus ne participe pas à la prolifération; mais, cependant, on retrouve dans les lumières sinusales de gros éléments cellulaires semblables aux premiers. Au niveau des lésions purpuriques de la peau, des amas des mêmes cellules forment des plages plus ou moins volumineuses, ou bien seulement de petites nodosités autour des vaisseaux, comme si les cellules adventitielles de ceux-ci participaient à la prolifération. L'examen du sang ne montrait qu'une leucocytose modérée, sans éléments anormaux.

Si l'image clinique était donc celle d'un purpura infectieux ou d'une typhoïde, les lésions histologiques attiraient l'attention vers une systématisation réactionnelle toute particulière des éléments réticulaires; d'où la dénomination de *réticulose aleucémique* d'origine infectieuse donnée par Letterer au cas qu'il décrit.

c) Voisines des réticuloses sont les *endothélioses*. Nous retiendrons surtout parmi elles le cas de Goldschmidt et Isaac. Chez une femme de cinquante-quatre ans, surviennent des douleurs abdominales gauches, accompagnées d'une chute progressive de l'état général. L'examen ne montre aucune adénopathie, mais une splénomégalie considérable : le pôle inférieur de la rate descend jusque dans le petit bassin. Le foie est

également hypertrophié et déborde d'un travers de main le rebord costal. Au niveau du poumon gauche, on constate une matité de tout le lobe supérieur coïncidant avec une opacité massive à la radioscopie. L'examen de sang ne révèle qu'une anémie modérée, sans leucocytose, mais avec polynucléose marquée (80 %). Il existe quelques normoblastes et des hématies ponctuées. L'évolution dura environ quatorze mois et se termina par la mort. Le diagnostic clinique était hésitant ; il devait s'agir simplement d'une anémie grave, avec hépato-splénomégalie.

À l'autopsie, on ne constata rien d'autre que l'hypertrophie considérable de ces deux organes, et c'est l'examen histologique qui en montra les altérations.

Dans la rate, la prolifération des cellules de l'endothélium sinusal était considérable. C'étaient des éléments volumineux, à protoplasma relativement peu abondant, par rapport au diamètre du noyau. Certains d'entre eux étaient multinucléés. Un tel aspect eût pu faire penser à une infiltration leucémique, mais, à aucun moment ces éléments cellulaires ne passèrent dans le sang et, sur les frottis de pulpe splénique, on ne put retrouver l'image habituelle des cellules sanguines jeunes (lymphoïdocytes de Pappenheim). Dans le foie et dans la moelle osseuse, les cellules des capillaires présentaient les mêmes altérations que dans la rate. Il ne pouvait être par conséquent douteux que ces éléments hyperplasiés provenaient de l'endothélium des capillaires. Ce cas se différencie donc de ceux décrits sous le nom de réticuloses et de la maladie de Gaucher, puisque, dans ces derniers faits, ce sont les cellules réticulaires qui prolifèrent.

Des cas antérieurs très comparables ont été publiés par Borissowa et Pentmann. Il faut les rapprocher, du point de vue histologique tout au moins, des endothéliomes localisés de la rate ou du foie (Fischer) décrits comme des tumeurs.

Nous touchons là à ces zones-frontières entre l'inflammation et la néoplasie, où il est très difficile de poser une limite nette. De même, ces cas ressemblent de près à certaines leucémies et l'observation de Barnewitz peut être considérée comme un fait de transition avec ces dernières, parce qu'elle était caractérisée par l'existence de foyers myéloïdes dans certains organes.

Goldschmidt et Isaac ne discutent pas dans leur travail le rapport qui pourrait exister entre la maladie très spéciale qu'ils décrivent et la lymphogranulomatose. Sans doute, l'hyperplasie localisée des éléments endothéliaux justifie-t-elle leurs réserves. Mais celle-ci est, jusqu'à un certain point, l'un des caractères de la maladie de Paltauf-Sternberg, toujours alliée cependant à l'hyperplasie des éléments réticulaires. Qu'il s'agisse dans leur cas d'une forme anatomo-clinique très particulière,

le fait n'est pas douteux. Mais il est vraisemblable qu'il s'agit d'affections de même ordre reposant sur des conditions de terrain semblables.

d) Notre opinion est confirmée par l'existence de certains faits dans lesquels il est encore plus difficile de dire s'il s'agit d'une lymphogranulomatose ou d'une affection différente. Nous avons en vue l'observation de Schultz, Werbster et Puhl. Ces auteurs ne veulent pas trop s'engager et l'intitulent simplement : *affection spéciale d'aspect granulomateux* systématisée à l'appareil hématopoïétique. Elle concerne une fillette âgée de près de trois ans : vers neuf mois étaient apparus des ganglions cervicaux, axillaires et une splénomégalie. A deux ans survinrent des douleurs dans la partie gauche du crâne, en même temps qu'une tuméfaction de la région frontale. Celle-ci se développa même avec une telle rapidité qu'elle fut considérée par un médecin comme un abcès et incisée. On ne sait trop ce qui en sortit, mais il en résulta une tumeur pulsatile dans la région frontale, reposant manifestement sur une zone de perte de substance osseuse. Les ganglions cervicaux avaient le volume d'une noisette. La rate débordait de 5 centimètres le rebord costal et sa consistance était dure. Le foie était, lui aussi, un peu hypertrophié. La cuti-réaction et le Bordet-Wassermann étaient négatifs. Un examen de sang montra une anémie très accentuée avec leucocytose normale et polynucléose. Au cours de l'évolution apparut du purpura; les adénopathies cervicales augmentèrent de volume, l'anémie devint de plus en plus marquée (980.000) et s'accompagna d'une thrombopénie considérable (40.000).

La présence dans le sang de nombreuses hématies nucléées et de mégalo blastes imposait le diagnostic d'adénie pseudo-leucémique infantile, type de von Jacksch-Luzet. La mort survint rapidement. A l'autopsie, la rate était parsemée d'une multitude de nodules qui semblaient avoir pris naissance au niveau des corpuscules de Malpighi. Ces nodules consistaient en cellules volumineuses à noyau clair, contenant fréquemment du pigment ferrique; c'étaient des cellules réticulaires proliférées dont certaines ressemblaient à des cellules de Langhans. Le centre des nodules était fréquemment nécrotique. Dans le foie, les cellules de Kupffer étaient à ce point hyperplasiées que les sinus en étaient complètement remplis. Dans la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, l'hyperplasie des cellules réticulaires était identique. Dans le poumon, on trouvait des formations nodulaires d'allure métastatique constituées par les mêmes éléments cellulaires. Des inoculations et les recherches microbiennes sur coupes furent complètement négatives.

Dans la discussion du diagnostic, les auteurs en arrivent à celui d'hyperplasie réticulaire systématisée, dont la nature inflammatoire ne peut faire aucun doute. Ils l'opposent au cas de Goldschmidt et Isaac qui consistait

en une endothéliose, mais ils n'osent la rapprocher complètement de la lymphogranulomatose, en raison de l'absence habituelle de toute réaction cellulaire polymorphe au voisinage des cellules réticulaires hyperplasiées. Ils concluent donc à l'existence d'une inflammation spécifique qu'ils rangent à côté de la maladie de Paltauf-Sternberg.

Dans le même cadre des histiocytomatoses hyperplasiques, il faut ranger certaines observations dénommées *lymphogranulomatoses atypiques* : il en a été décrit de nombreux exemples et c'est un terme commode dont on a peut-être abusé. En effet, il est assez fréquent de rencontrer des affections dont l'allure clinique est très variable et dont l'image histologique ne se rapproche pas assez de celle de la maladie de Paltauf-Sternberg typique. Lubarsch en a, par exemple, décrit deux cas dont l'un ressemblait à un cancer du poumon, avec tumeur médiastinale, et dont l'autre revêtait cliniquement l'allure d'une endocardite lente. Dans ces deux cas, l'image histologique rappelait par certains côtés la lymphogranulomatose, mais aucun élément typique ne permettait de l'affirmer.

4° *Histiocytomatoses dysplastiques*. — Elles se distinguent des précédentes par les caractères de malignité que revêtent les cellules proliférantes. Parmi elles, il existe des cas d'endothéliomes de la rate et du foie, assez comparables histologiquement au cas de Goldschmidt et Isaac que nous avons décrit. Au niveau des ganglions lymphatiques, ces sarcomes ont fait l'objet d'études récentes. De plus en plus, on tend à établir, dans le groupe général des lymphosarcomes, des distinctions établies sur la nature présumée des cellules tumorales. Il est démontré qu'à côté des lymphocytomes ou lymphoblastomes, on peut rencontrer des tumeurs dans lesquelles c'est l'élément réticulo-endothélial qui prolifère.

Roulet a consacré à cette dernière variété un travail très important. Sous le nom de *Réthothelsarcome*, il décrit un certain nombre d'observations qui sont toutes caractérisées par la prolifération maligne des éléments de la trame. Il en publie 10 observations et il en conclut à l'existence de différents types histologiques qu'il distingue suivant la maturité plus ou moins grande et le degré de différenciation des cellules tumorales. Il reconnaît que, dans certains cas, ces réthothelsarcomes peuvent s'associer avec une leucémie ou avec une lymphogranulomatose. La conception que Roulet apporte est extrêmement intéressante et permet de mieux comprendre certains caractères, tant cliniques qu'histologiques, de ces tumeurs des ganglions lymphatiques. Mais l'existence des formes combinées donne à réfléchir sur l'indépendance véritable des cas qu'il a décrits. Il en est parmi eux qui font penser à une de ces affections particulières, réticuloses ou endothélioses que nous avons étudiées anté-

rieurement. Il nous paraît donc difficile d'établir une limite stricte entre ce qui appartient à l'inflammation et à la tumeur dans un tel domaine, question de terminologie peut-être, car les caractères de ces tumeurs sont parfois assez différents de ceux d'autres sarcomes, pour que l'on puisse être tenté de les considérer comme des affections spéciales.

A cette discussion, nous ajouterons deux de nos observations personnelles, qui nous paraissent, à n'en pas douter, rentrer dans le cadre de ces affections du système réticulo-endothélial distinctes de la maladie de Paltauf-Sternberg.

a) La première concerne un homme de cinquante-sept ans (obs. 16). A la suite d'une suppuration d'un doigt survenue sans cause appréciable, étaient apparues une adénopathie sus-épitrochléenne, puis une adénopathie axillaire. Leurs caractères étaient à la fois ceux d'une inflammation, en raison des douleurs et de leurs rapports avec l'infection digitale, et ceux d'une tumeur, à cause de leur développement progressif et envahissant. Elles furent enlevées chirurgicalement, sans que, par la suite, aucune récurrence locale ne se produise. Histologiquement, le cas ne peut faire aucun doute. La tuméfaction de ces ganglions est constituée uniquement par une prolifération de leurs éléments réticulo-endothéliaux. Dans certaines plages, ceux-ci forment des travées de cellules à protoplasma abondant, à noyau relativement petit, entre lesquelles existent des cavités vasculaires dépourvues de tout revêtement. L'aspect est tel qu'à ne considérer ces endroits qu'à un faible grossissement, on pourrait les prendre pour une portion de lobule hépatique. La présence de lymphocytes en quelques points vient changer l'image histologique. En d'autres, celle-ci devient encore plus polymorphe, plus de cavités sinusales, simplement une prolifération cellulaire constituée par des éléments variés. Les lymphocytes y sont nombreux, accompagnés de plasmocytes et de quelques polynucléaires neutrophiles. Certains fibroblastes se surajoutent aux éléments précédents, en même temps que les fibres de collagène s'épaississent. Mais ce qui contribue à donner un aspect troublant, c'est la présence de cellules plus volumineuses qui semblent de nature réticulaire et dont le noyau irrégulier et bourgeonnant, souvent hyperchromatique, est celui d'une cellule de Sternberg.

Les ganglions sus-épitrochléens présentent surtout des aspects endothéliaux, tandis que les formations d'allure granulomateuse ne se rencontrent que dans les ganglions axillaires.

Autant qu'il est possible de l'affirmer, ces réactions ganglionnaires ont pour cause l'infection chronique du doigt. Ce serait là la preuve du rôle d'un processus infectieux dans la genèse de réactions particulières des organes hématopoïétiques. Lors de notre communication à la *Société*

médicale des Hôpitaux (1), nous les avons intitulées *réticulo-endothéliome*, frappé que nous étions par l'intense prolifération cellulaire, par les monstruosité et les mitoses nombreuses. Encore que nous n'ayons donné ce titre qu'avec une certaine réserve, il nous semble maintenant que nous avons été trop affirmatif en considérant comme de nature tumorale les lésions ganglionnaires que nous venons de décrire. Le terme de *réticulo-*

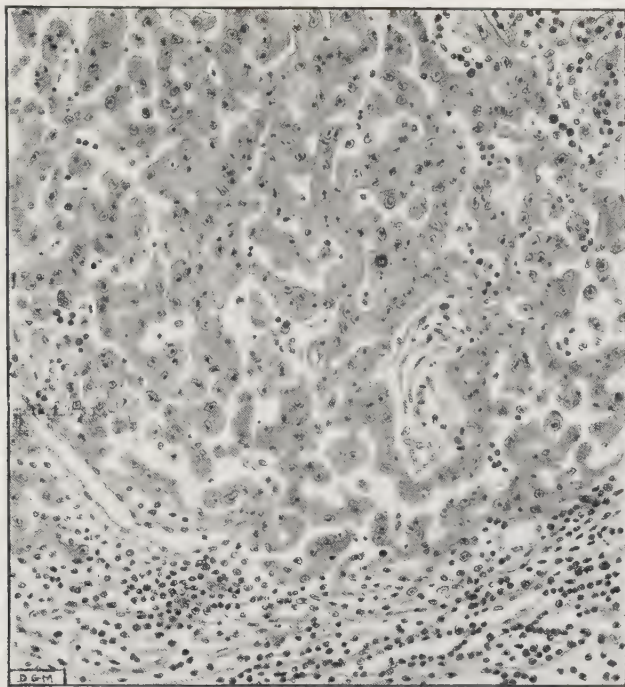


FIG. 27. — Observation 16 : ganglion sus-épitrochléen ; hyperplasie endothéliale.

endothéliose nous semble maintenant mieux approprié. Cependant, nous avouons ne pas reconnaître beaucoup de différences entre notre cas et certaines des observations de Roulet. Ceci nous confirme encore dans cette opinion que le terme de rétothelsarcome ne doit être employé qu'avec de grandes réserves.

La suite de l'évolution de notre malade ne nous permet pas en effet d'affirmer la nature maligne de ces réactions ganglionnaires. Il présenta,

(1) Soc. méd. des Hôpitaux, février 1931.

quelque temps plus tard, un vitiligo généralisé, puis un syndrome douloureux abdominal, dont l'origine colique paraissait vraisemblable, mais ne put être mise en évidence par des examens radiologiques. La mort du malade se produisit en dehors de notre contrôle et il nous est impossible d'apporter plus de précisions.

b) Notre seconde observation est celle d'un homme de cinquante-deux ans habitant depuis longtemps l'Algérie (obs. 17). Il vint consulter pour

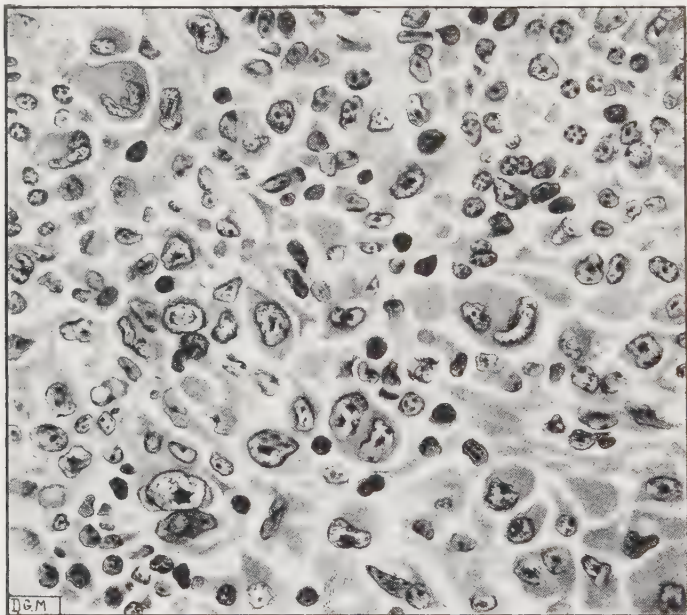


FIG. 28. — Observation 16 : ganglion axillaire ; polymorphisme cellulaire rappelant celui de la lymphogranulomatose.

une adénopathie inguinale droite qui existait déjà depuis plus de deux ans. Elle paraissait en rapport avec des ulcérations de la verge dont on pouvait encore voir les cicatrices. Au début, elle n'était constituée que par des ganglions mobiles et de volume moyen, mais peu à peu ceux-ci grossirent, se rapprochèrent des téguments, les ulcérèrent; dans la fosse iliaque, on trouvait une masse le long de l'artère iliaque externe.

A première vue, le diagnostic de maladie de Nicolas Favre paraissait vraisemblable, mais l'histologie vint démontrer qu'il n'était pas exact. La tuméfaction ganglionnaire était constituée uniquement par une proli-

fération d'éléments cellulaires arrondis ou polygonaux, à protoplasma assez abondant, dont l'origine réticulaire ne peut faire aucun doute. Certains d'entre eux ont des noyaux monstrueux rappelant un peu ceux de la cellule de Sternberg. Les mitoses y sont nombreuses. Ils ne sont accompagnés que par une réaction leucocytaire très faible, qui n'est d'ailleurs évidente que dans les parties superficielles, au voisinage de l'ulcération. La prolifération est tellement uniforme et les éléments qui la constituent sont si atypiques en certains points que l'on ne peut se défendre de penser à une tumeur maligne. Mais toute l'histoire clinique du malade et celle de l'évolution ultérieure vient prouver qu'une telle conception est erronée. Ces adénopathies inguinales ne reçurent en effet qu'un traitement radiothérapique très insuffisant, interrompu par des phénomènes infectieux streptococciques de voisinage. Malgré cela, elles se mirent à régresser progressivement et disparurent d'une façon presque complète.

Du côté gauche, une tuméfaction se produisit entre temps, munie des mêmes caractères que celle du côté droit. Elle n'ulcéra sans doute pas la peau, mais celle-ci était rouge et amincie. Une application de radium produisit, au bout d'un certain temps, une diminution considérable de la grosseur, et le malade nous quitta alors que tout laissait supposer qu'une guérison définitive était proche. Si, en ce qui concerne les adénopathies gauches, il est difficile de ne pas faire entrer en ligne de compte l'action du radium, celle des rayons X fut au contraire négligeable du côté droit, ce qui n'empêcha pas la disparition de la tuméfaction. Nous pensons donc que celle-ci est survenue en quelque sorte spontanément, et que les thérapeutiques diverses que nous avons employées n'ont eu d'autre utilité que celle de faire prendre patience au malade.

De ces diverses considérations cliniques et anatomiques, nous concluons à l'existence d'une adénite inguinale bilatérale secondaire à une infection génitale. Cette adénite ne peut être rattachée à la maladie de Nicolas-Favre. Elle n'en présente pas, en effet, les caractères histologiques. Elle ne peut pas non plus être comparée à la maladie de Paltauf-Sternberg, dont elle ne présente pas l'évolution caractéristique.

Il n'est pas non plus question de penser, malgré certains détails histologiques, à une tumeur maligne. Nous en arrivons donc à ce diagnostic de réaction inflammatoire ganglionnaire à type de réticulose. Celle-ci se distingue des cas que nous avons vus antérieurement, tels que celui de Letterer, par la stricte localisation des lésions et par leur bénignité. L'on ne pourrait donc la faire rentrer dans ce cadre général des histiocytomatoses hyperplasiques. Mais si nous considérons que la fièvre typhoïde peut donner cependant des lésions de cet ordre, nous voyons

que, là encore, il existe une série de faits de transition qui nous amènent d'une infection, localisée, comme celle de notre malade, aux ganglions inguinaux, jusqu'à une infection connue généralisée telle qu'en produit le bacille d'Eberth, et enfin jusqu'à ces maladies plus difficiles à classer, dont l'observation de Letterer est un exemple. Elles nous rapprochent ainsi de la lymphogranulomatose.

Nous ajouterons que, dans notre observation, aucune donnée étiologique ne peut être retenue : les inoculations, les ensemencements que nous avons faits sont restés négatifs. Il est possible qu'il s'agisse d'une affection parasitaire inconnue, cela surtout en raison du lieu d'habitation de notre malade.

III. — RAPPORTS AVEC D'AUTRES AFFECTIONS IMPROPREMENT APPELÉES LYMPHOGRANULOMATOSE

Au premier rang de celles-ci, il faut placer la lymphogranulomatose cutanée bénigne de Schauman. Elle est caractérisée par des lésions qui, jusqu'à un certain point, sont comparables à celles de la maladie de Palttauf-Sternberg. Sous ce nom, d'ailleurs, Schauman décrit, ainsi que Cailliau le fait remarquer, différentes variétés d'affections cutanées, depuis le lupus érythémateux tumidus jusqu'au lymphogranulome malin répondant aux lésions cutanées du lupus érythémateux. Cailliau lui-même, avec Hudelo, a retrouvé également des lésions classiques de Palttauf-Sternberg, avec mise en évidence de bacilles tuberculeux dans un cas de lupus érythémateux aigu.

Il faut, à n'en pas douter, séparer complètement ces cas de Schauman de la lymphogranulomatose vraie. Ils n'en présentent ni l'évolution, ni le pronostic, et leur étiologie est dans de nombreux cas évidente : tuberculose en particulier. Mais si nous les signalons ici, c'est parce qu'ils apportent un argument de plus à l'opinion que nous venons d'émettre précédemment, à savoir qu'une granulomatose peut avoir des étiologies multiples. Il est hors de doute que le bacille tuberculeux, humain ou bovin, peut, ainsi que Schauman le prouve, produire, à côté de lésions folliculaires, des lésions qui ressemblent à celles de la maladie de Palttauf-Sternberg. L'on en arrive ainsi à considérer celles-ci surtout comme un mode de réaction tissulaire, plutôt que comme l'expression d'une réaction spécifique d'un agent déterminé. Cela paraît nous confirmer la possibilité d'étiologies multiples de la lymphogranulomatose vraie.

Toute différente doit être la place de la poradénite inguinale, ou maladie de Nicolas-Favre, qui fut appelée autrefois lymphogranulomatose inguinale bénigne. Ce terme, donné par M. Favre lui-même, n'est plus considéré par lui, à l'heure actuelle, comme exact, et il le rejette parce qu'il prête à confusion avec celui habituellement donné à la maladie de Paltauf-Sternberg et qu'il s'agit d'affections essentiellement différentes. La poradénite inguinale se caractérise en effet par son étiologie infectieuse dont Levaditi a mis récemment en évidence les caractères essentiels. Le virus entre par les muqueuses génitales et la réaction ganglionnaire reste localisée à une ou à deux régions inguinales, s'accompagnant presque toujours également d'adénopathies rétro-crurales. L'évolution en est toujours localisée; elle tend à se faire vers le tégument qui s'ulcère par de nombreux orifices, d'où une suppuration plus ou moins prolongée. L'image histologique rappelle peut-être, dans certains cas, et en certaines plages des ganglions, celle de la lymphogranulomatose maligne; mais, à côté de ces aspects, il existe constamment de petits abcès et des plages tuberculoïdes. Il n'y a aucun doute qu'il ne s'agisse là que d'une réaction particulière à un agent infectieux et surtout d'une maladie qui reste strictement localisée dans la sphère génitale.

Si quelques cas de lymphogranulomatose bénigne généralisée ont été publiés, le fait est possible en raison de la dissémination du virus, ainsi que l'atteste une récente observation de M. Chevallier signalant une méningite; mais il est plus vraisemblable de croire que ces cas ont trait à ce qui a été décrit en France sous le nom d'angine à monocytes, et en Allemagne sous le nom de fièvre ganglionnaire. Tout au moins, ce sont là les conclusions auxquelles aboutit M. Chevallier.

Quoique la poradénite inguinale ne mérite pas son titre de lymphogranulomatose, il n'en reste pas moins vrai que le virus causal est capable de produire, non seulement des lésions histologiques de type tuberculeux, ou de type d'inflammation suppurée, mais également de causer une série de réactions cellulaires assez voisines de celles de la maladie de Paltauf-Sternberg. Là encore, nous voyons que la notion de réaction tissulaire est plus importante que celle de l'étiologie.

Il faut rapprocher de la poradénite l'observation de réticulose inguinale que nous citons plus haut. Comme elle, elle en a la localisation, l'origine génitale vraisemblable et la tendance ulcéralive, mais elle s'en distingue par ses lésions histologiques qui ne peuvent être rapprochées de celles de la maladie de Nicolas-Favre. On peut considérer cette observation comme un fait de transition qui achemine vers des réticuloses plus généralisées.

IV. — ASSOCIATION DE LYMPHOGRANULOMATOSE
ET D'AUTRES AFFECTIONS
DU SYSTÈME HÉMO-LYMPHOPOÏÉTIQUE

Elle est assez rare. Pappenheim avait admis la possibilité d'une association de lymphogranulomatose et de lymphosarcome, mais il n'est pas certain qu'une telle observation puisse être adoptée sans réserves. Il est en effet tellement fréquent de voir, dans certaines plages de lymphogranulomatose, des atypies cellulaires si nombreuses que l'on peut s'expliquer qu'à une période où la maladie était imparfaitement connue, on ait pu considérer ces plages atypiques comme étant de nature différente. L'association avec la leucémie myéloïde a été signalée dans un cas de Longcope. On peut admettre qu'il ne s'agit là que d'une coïncidence, encore comme nous l'avons vu, qu'un certain degré de réaction myéloïde peut être envisagé dans certaines lésions lymphogranulomateuses. En tout cas, cette observation reste isolée et ne peut donc, à notre avis, avoir une valeur démonstrative.

Il nous reste enfin à signaler l'observation de Jaffé dans laquelle, au cours d'une lymphogranulomatose, est apparu un syndrome agranulocytaire. L'auteur ne considère d'ailleurs ce fait que comme un épi-phénomène, l'agranulocytose pouvant accompagner n'importe quelle autre affection et n'étant pas en elle-même une maladie.

Il n'en est pas moins curieux de constater son existence au cours de la lymphogranulomatose, affection spécialement caractérisée du point de vue hématologique par sa leucocytose, avec polynucléose.

*
**

Il resterait maintenant, pour terminer ce chapitre des rapports de la lymphogranulomatose avec d'autres affections, à envisager, d'une manière plus générale, la nature de la maladie, inflammatoire ou tumorale. En France, Jeanselme et Marchal, Laubry, Marchal et Liège, Letulle, Trémollières et Moussoir, se sont montrés partisans de la nature tumorale. Ils se basaient surtout sur la présence de cellules lymphogranulomateuses embolisées dans les vaisseaux, et également sur l'aspect macroscopique à l'autopsie ressemblant à celui d'une tumeur maligne. Nous nous sommes déjà expliqués sur ces points et nous avons vu ce que signifiaient ces aspects emboliques et métastatiques. Ils n'ont pour nous rien qui puisse être comparable à ceux d'un cancer véritable.

Ce qui caractérise en effet l'embolie cancéreuse, c'est qu'elle est constituée par des éléments cellulaires doués d'un potentiel vital extrêmement élevé, qui, lorsqu'ils se sont arrêtés à une distance plus ou moins grande de leur point d'origine, se mettent à proliférer par eux-mêmes et à donner naissance directement à la métastase. Il ne peut pas en être de même dans la lymphogranulomatose. La cellule de Sternberg, malgré son atypie et malgré les mitoses dont, à un stade précoce, elle est le siège, ne peut être considérée que comme une cellule réticulaire, en voie de dégénérescence, en rapport sans doute avec des phénomènes de macrophagie qui passent inaperçus. Il paraît inconcevable d'admettre que cette cellule, transportée au loin, puisse se reproduire et donner naissance à d'autres formations tumorales. Mais elle peut agir comme véhicule de l'agent causal de la lymphogranulomatose, au même titre que n'importe quel macrophage cheminant dans le sang peut entraîner à distance un germe infectieux.

D'ailleurs, à l'heure actuelle, l'accord est à peu près total sur la nature inflammatoire de la lymphogranulomatose, tout en reconnaissant qu'il s'agit d'une inflammation très particulière, et même, ainsi que M. Favre le pense, d'un fait de transition intermédiaire entre l'inflammation pure et certaines tumeurs malignes. L'opinion de Gastinel, Reilly et Potez, comparant la lymphogranulomatose au sarcome de Rous, est séduisante. Dans les deux cas, en effet, l'étiologie infectieuse est manifeste, mais dans le sarcome de Rous, la prolifération cellulaire est beaucoup plus uniforme. Quant aux expressions de sarcome de Sternberg employées par certains auteurs (Parkes-Weber), elles ne peuvent être admises que dans le sens de lymphogranulomatose particulièrement riche en cellules monstrueuses et pouvant ainsi en imposer pour un sarcome véritable.

CHAPITRE VII

SYNTHÈSE GÉNÉRALE

L'étude du syndrome anatomo-clinique, appelé suivant les tendances des auteurs, Maladie de Hodgkin, Lymphogranulomatose maligne, Maladie de Paltauf-Sternberg, Granulome ou Granulomatose maligne, nous enseigne qu'il peut revêtir des aspects assez variables et qu'il s'apparente à d'autres affections systématisées du système hémolympopoïétique.

Si les cas typiques sont les plus nombreux, il en existe d'autres au sujet desquels on peut discuter et c'est la question des *Histiocytoses* qu'il faut envisager. Dans ce groupe complexe, renfermant des affections d'étiologie apparemment connue, telles que la maladie de Gaucher, ou la maladie de Niemann-Pick, il en est qui participent à l'obscurité des tumeurs malignes, telles que la lymphosarcomatose de Kundrat, et le rétothelsarcôme de Roulet. Il en est d'autres qui se rattachent aux leucémies : leucémies à monocytes, de Merklen et Wolff. Il existe enfin toute une série d'affections caractérisées par l'hyperplasie des cellules du système réticulo-endothélial, dont il est difficile de situer la place nosologique. Leur étiologie infectieuse ne paraît pas faire de doute — encore qu'elle soit complètement inconnue. Leur évolution est toujours mortelle, mais très différente suivant les cas : aiguë, subaiguë, chronique, s'échelonnant de quelques semaines à de nombreuses années.

Certaines sont caractérisées par la prolifération presque unique de cellules spécialisées : d'où les noms de *Réticulose* (Letterer), d'*Endothéliose* (Goldschmidt et Isaac) ou de *Réticulo-endothéliose*. D'autres fois, la prolifération s'accompagne d'une réaction de voisinage, d'une valeur qui a été différemment interprétée : réaction inflammatoire et d'origine sanguine pour les uns, elle serait métaplasique pour d'autres; d'origine tissulaire, elle se ferait peut-être dans le sens d'une transformation myéloïde.

A cette dernière catégorie de faits, on donne généralement le nom

de *Lymphogranulomatose*. Il nous reste à voir s'il s'agit là d'une entité morbide véritable ou seulement d'un syndrome qui sera démembré plus tard.

Que nous enseignent, à ce sujet, les constatations que nous avons eu, personnellement, l'occasion de faire ?

1° *Du point de vue clinique*, la Lymphogranulomatose présente des variations nombreuses.

Il existe un type, celui de Palttauf-Sternberg, qui est nettement caractérisé par ses troubles de l'état général : asthénie, poussées fébriles ; par ses manifestations ganglionnaires multiples, à début généralement cervical ; par ses altérations sanguines : leucocytose avec polynucléose neutrophile. Les phénomènes cutanés (prurit) et l'éosinophilie constituent des signes importants, mais de second plan, en raison de leur inconstance. Il en est de même de la splénomégalie.

A côté de ce type, on en rencontre d'autres dans lesquels les localisations gastro-intestinales, osseuses, cutanées, etc., constituent des tableaux cliniques fort différents.

2° *Du point de vue anatomo-pathologique*, l'unité de la lymphogranulomatose apparaît plus grande. Sa conception repose d'ailleurs essentiellement sur l'image histologique spéciale que nous avons étudiée. Cet aspect se retrouve non seulement dans les ganglions lymphatiques, mais dans les autres organes atteints, avec des différences dont peut rendre compte l'histogénèse et l'évolution d'un cas déterminé. Mais ces caractères ne sont toujours pas tels qu'ils sont capables de s'imposer : d'où le nom de *lymphogranulomatose atypique*, d'où les ressemblances avec certaines réticuloses ou endothélioses que nous avons déjà citées.

3° *Du point de vue étiologique*, l'obscurité est encore plus grande. La présence du virus tuberculeux dans le tissu lymphogranulomateux, exceptionnelle dans nos cas personnels, a été signalée par des auteurs trop nombreux, à commencer par Sternberg, pour qu'elle n'ait pas une signification. Son absence n'a peut-être pas, au contraire, la même valeur, car elle ne peut être qu'apparente, les colorations de bacille sur les coupes ne donnant que des résultats fort aléatoires.

A côté de lui, d'autres germes ont été incriminés : corynebactérium, streptocoques, etc... Les formes filtrantes de ceux-ci que nous avons observées ne nous paraissent avoir aucune valeur.

La question de l'étiologie est donc loin d'être résolue ; elle nous semble d'ailleurs, n'avoir pas été bien posée. Il ne s'agit pas seulement de savoir si la lymphogranulomatose est tuberculeuse ou non, mais plutôt si elle constitue une affection bien déterminée à étiologie uniforme. Et nous rejoignons la question déjà posée par la clinique : existe-t-il une ou plusieurs lymphogranulomatoses ? L'étude de certaines réactions

tissulaires, telles que celles de la maladie de Nicolas-Favre, celles de la Lymphogranulomatose bénigne de Schauman, nous enseigne qu'un type « granulomateux » peut exister en dehors d'une lymphogranulomatose vraie. Nous avons fait la même constatation expérimentalement dans le ganglion scléreux rétro-sternal d'un de nos cobayes inoculé par un produit tuberculeux pur.

Il existe donc apparemment plusieurs types de lymphogranulomatoses dont l'étiologie est sans doute différente.

Actuellement, le problème à résoudre nous paraît être surtout de préciser leur substratum anatomique général. Le mode de réaction tissulaire à type d'hyperplasie réticulo-endothéliale constitue, en effet, l'élément essentiel de toute lymphogranulomatose; il paraît logique de penser qu'il peut être produit par des germes variés, parmi lesquels il est possible que le bacille tuberculeux ait son rôle.

Il resterait alors à isoler des formes anatomo-cliniques basées sur une étiologie précise, mais, ce faisant, ne poursuivrait-on pas un but chimérique, comme on l'a fait en essayant de classer certaines néphrites, d'après l'agent infectieux qui leur donne naissance ?

Cet agent infectieux est un phénomène nécessaire quant à sa présence, contingent quant à sa variété, insuffisant en lui-même, par rapport à un tissu, pour aboutir à la production d'une maladie. La lymphogranulomatose nous en offre un exemple.

La maladie de Paltauf-Sternberg, déjà bien définie anatomiquement et cliniquement, a peut-être une unité étiologique; mais, à côté d'elle, il existe certainement d'autres variétés de lymphogranulomatoses. La description des réticuloses et des endothélioses est un premier pas dans l'éclaircissement de cette question qui est encore bien inexplorée.

Pourquoi ne se passerait-il pas, pour la Lymphogranulomatose, ce qui s'est passé dans un autre domaine, celui des affections rhumatismales ? Il fut une époque où tout était confondu et où le terme de « rhumatisme » désignait seulement une affection articulaire douloureuse. Peu à peu, des entités cliniques et étiologiques prenaient naissance. On distingua la maladie de Bouillaud des rhumatismes infectieux et des arthrites. Le rhumatisme blennorragique fut de mieux en mieux connu : il semblait que, là encore, l'on soit arrivé, grâce à la découverte de la cause, à une explication rationnelle des différentes variétés d'affections articulaires. Or, dans ces dernières années, certains auteurs se sont attachés à montrer que la réaction tissulaire était, tout au moins en ce qui concerne le rhumatisme articulaire aigu et certains rhumatismes infectieux ou chroniques, à peu près toujours de même ordre, et ils sont enclins à penser qu'il existe une diathèse ou une maladie rhumatismale dont l'expression clinique, pour des causes infectieuses déterminées ou

non, peut être variable, mais qui n'en constitue pas moins une véritable unité.

Nous serions tentés de faire le même raisonnement en ce qui concerne les affections des systèmes hématopoïétiques. De la classe des Adénies et de celle des Leucémies, décrites par Trousseau et Virchow, l'on a peu à peu démembré, en se basant sur différents symptômes cliniques, hématologiques ou histologiques, une multitude d'affections, et cela a entraîné une singulière complexité dans ce domaine. La pierre d'achoppement a été de ne pouvoir trouver la cause de la plupart d'entre elles, bien que celle-ci parut, à n'en pas douter, être de nature infectieuse. L'on s'est ainsi efforcé, surtout en ce qui concerne la lymphogranulomatose, à en rechercher l'agent causal. Peu importe que ces recherches aboutissent ou n'aboutissent pas. La question ne nous semble que secondaire. Ne vaut-il pas mieux, en effet, s'attacher d'abord à reconnaître les modifications du terrain qui conditionnent les lésions histologiques ?

En résumé, il nous paraît prudent de parler aujourd'hui de LYMPHO-GRANULOMATOSES, et non pas seulement d'une lymphogranulomatose, en réservant à l'avenir d'en montrer peut-être les étiologies différentes.

CHAPITRE VIII

DOCUMENTATION ANATOMO-CLINIQUE

OBSERVATION 1

Lymphogranulomatose strictement localisée à la région cervicale droite. Exérèse chirurgicale.

M. Br... (Edmond), cinquante-quatre ans, est adressé, par le docteur Busser, au Centre anticancéreux de Villejuif, en décembre 1931.

Il se plaint d'une tuméfaction volumineuse siégeant au niveau de la partie latérale droite du cou. Cette tuméfaction est apparue il y a environ trois mois. Au début, il s'agissait simplement d'une petite masse arrondie, grosse comme une cerise, qui siégeait immédiatement en-dessous de l'angle de la mâchoire. Peu à peu, cette masse augmenta de volume, d'autres petits nodules apparurent dans le voisinage et l'ensemble atteignit progressivement son aspect actuel.

On ne note aucun trouble fonctionnel. L'état général est absolument normal. Il n'existe pas de fièvre, pas de prurit.

En raison du siège de cette tuméfaction, on pense tout d'abord à l'existence d'une adénopathie secondaire à un épithélioma de la cavité bucco-pharyngée, encore qu'elle n'en présentât pas les caractères, et l'on fait faire un examen soigneux par un oto-rhino-laryngologiste. Cet examen est complètement négatif.

L'adénopathie est constituée par une masse principale du volume d'un œuf de poule, située sous le sterno-cléido-mastoïdien et dont le pôle supérieur arrive presque jusqu'à la mastoïde. Son pôle inférieur atteint en bas l'os hyoïde ; en arrière, elle déborde largement le bord postérieur du muscle. Cette masse est relativement mobile, complètement indolore, de consistance dure et homogène. La contraction du sterno-mastoïdien la fixe presque complètement. Au-dessous d'elle, il existe plusieurs autres nodules plus petits, qui présentent les mêmes caractères et qui forment une chaîne continue jusque dans le creux sus-claviculaire.

Par ailleurs, il n'existe aucune autre adénopathie, la rate n'est pas percutable et le foie paraît de volume normal.

Cliniquement, le diagnostic est hésitant. Si on peut éliminer à coup sûr celui d'adénopathie secondaire, on peut hésiter entre celui de tuberculose ganglionnaire, de lymphome, ou bien de lymphogranulomatose.

Un examen de sang n'éclaire pas beaucoup le diagnostic : le 24 décembre 1931, on note en effet :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	4.640.000
— blancs	4.600
Plaquettes	238.000
Polynucléaires neutrophiles.....	47 %
— éosinophiles.....	0,5
— basophiles.....	2
Lymphocytes	3
Mononucléaires	29,5
Monocytes	18

Donc, légère leucopénie avec mononucléose.

Une cuti-réaction est positive.

On décide alors de prélever l'un des ganglions par biopsie. Celle-ci, ainsi que nous le verrons plus tard, révèle l'existence d'une lymphogranulomatose.

En raison de la forme clinique très particulière de ce cas (absence de troubles de l'état général, localisation à un territoire ganglionnaire unique, mononucléose sanguine, cuti-réaction positive), on pratique une exérèse chirurgicale aussi complète que possible de tous les ganglions.

Cette intervention est pratiquée le 30 décembre par le docteur Aman-Jean, sous anesthésie générale à l'éther. Après résection du sterno-mastôïdien et de la veine jugulaire interne, on peut faire un curage ganglionnaire total de toute la région cervicale et sus-claviculaire.

Les suites opératoires sont normales. Il ne persista que, pendant trois semaines environ, une petite suppuration vers la partie supérieure de la cicatrice.

Le malade quitte le service le 27 janvier 1932, en état très satisfaisant. Aucune autre adénopathie n'est apparue, et une radiographie a montré l'intégrité complète de la région médiastinale.

Pour consolider ce résultat opératoire, on décide de faire un traitement radiothérapique portant uniquement sur la région ganglionnaire en cause.

Ce traitement, pour des raisons indépendantes de notre volonté, fut seulement commencé le 8 mars 1932. Le malade reçut alors 3500 R. Solomon avec une filtration de 2 millimètres de cuivre + 2 millimètres d'aluminium, à une distance focale de 40 centimètres (1). Depuis ce traitement, aucun fait nouveau n'est survenu et le malade est actuellement en état de guérison apparente.

Bien que nous n'ayons pas encore un recul de temps suffisant pour juger de l'efficacité de cette thérapeutique, nous pensons avoir été en droit de l'appliquer dans le cas présent.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — I. *Biopsie* (M. Perrot). — La structure ganglionnaire est complètement bouleversée. On se trouve en présence d'un tissu granulomateux très polymorphe avec hyperplasie considérable des cellules réticulaires et présence de très nombreuses cellules de Sternberg. Les éosinophiles sont extrêmement rares.

II. *Pièce opératoire*. — Une quinzaine de ganglions de tout calibre ont été enlevés. Les plus petits, du volume d'un pois, étaient rosés, de consistance

(1) Tension constante : 200.000 volts. Intensité : 3,5mA. Cet appareillage a été utilisé pour tous les traitements effectués.

molle ; les plus volumineux, et, en particulier, ceux qui par leur coalescence formaient la grosse masse carotidienne supérieure, présentaient une dureté beaucoup plus grande et se montraient à la coupe sillonnés de tractus scléreux.

Fait important, même dans les plus petits ganglions, la structure était déjà caractéristique de lymphogranulomatose. Les ganglions les plus volumineux ajoutaient à cet aspect classique une fibrose plus ou moins accentuée suivant les points. Rien par conséquent ne distinguait histologiquement ce cas d'une maladie de Paltauf-Sternberg typique.

OBSERVATION 2

Lymphogranulomatose ganglionnaire diffuse à prédominance cervico-médiastinale, sans localisation viscérale.

M^{me} Gu..., dix-neuf ans, est envoyée au Centre anticancéreux par le docteur Moncany, de Corbeil, avec le diagnostic de lymphogranulomatose maligne, établi par une biopsie antérieure.

Le début de l'affection remonte au mois de mars 1929. A cette époque, la malade a constaté, dans la région cervicale gauche, aux confins du creux sus-claviculaire, une petite masse du volume d'une noisette, mobile et indolore, recouverte d'une peau absolument normale. Aucune altération de l'état général, pas de température, mais prurit généralisé, surtout intense le soir.

La malade s'inquiéta si peu de cette tuméfaction qu'elle se maria, et qu'en septembre 1929 les premiers symptômes d'une grossesse apparurent. Au début tout alla pour le mieux, l'état général restait bon ; mais, au mois de janvier, les ganglions cervicaux du côté gauche se mirent à grossir rapidement et il en apparut d'autres du côté droit. Peu de temps après, les deux régions axillaires se tuméfièrent également. Les masses ganglionnaires augmentèrent très rapidement de volume, l'état général s'altéra, la fièvre fit son apparition, il exista un peu de dyspnée.

Le 8 mars, à l'hôpital de Corbeil, la malade fait un accouchement prématuré, environ au sixième mois de sa grossesse, sans aucune cause apparente.

Depuis cette époque, tous les symptômes s'aggravent, les tumeurs ganglionnaires grossissent de jour en jour, le prurit devient continu et extrêmement pénible, la dyspnée est de plus en plus intense. Le 15 mars, on pratique une ponction exploratrice de la plèvre droite qui permet de retirer un liquide chyliforme. Enfin, devant l'évolution de plus en plus rapide de l'affection, la malade est envoyée à Villejuif où elle arrive le 25 mars.

A cette époque, on se trouve en présence d'une femme amaigrie, dont les régions cervicales et axillaires sont considérablement déformées par de volumineuses tuméfactions. Celles-ci sont à peu près symétriques, elles sont constituées par une série de nodosités plus ou moins volumineuses, adhérentes les unes aux autres, difficilement mobilisables dans leur ensemble, très dures et complètement indolores. Les régions inguinales sont normales, la rate est d'un examen difficile en raison d'un épanchement pleural.

En effet, la dyspnée intense de la malade est expliquée par l'existence d'une matité absolue des deux bases pulmonaires surtout marquée à droite, accompagnée de silence respiratoire. Le 27 mars on pratique, des deux côtés, tout d'abord une ponction exploratrice, puis une ponction évacuatrice du côté droit, qui permet de retirer 750 grammes d'un liquide citrin, légèrement opalescent. Ce liquide montre quelques polynucléaires neutrophiles, de nombreux lymphocytes, mais aucun éosinophile. Un examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.960.000
— blancs	6.400
Polynucléaires neutrophiles.....	90 %
— éosinophiles.....	3
— basophiles.....	0
Lymphocyte	0
Mononucléaires	3
Monocytes	4

Malgré l'état général grave, on essaie cependant une radiothérapie par doses fractionnées de 500 R. Solomon, en commençant par les régions cervicales qui semblent, en raison de la compression laryngée qu'elles produisent, une des causes principales de la dyspnée.

Ce traitement n'a aucune action, les troubles fonctionnels persistent aussi intenses qu'auparavant et, le 1^{er} avril, la mort survient par asphyxie, malgré une nouvelle thoracenthèse bilatérale.

AUTOPSIE (docteur Vermès). — Masses tumorales déformant complètement le cou et les aisselles, constituées par des ganglions assez bien séparés les uns des autres qui présentent une coloration blanchâtre uniforme émaillée de quelques zones jaunâtres d'aspect caséeux. A l'ouverture de la cavité abdominale, on ne constate pas d'ascite. Il existe de nombreux ganglions dans la région lombo-aortique, le foie est augmenté de volume (2280 gr.), sa surface est lisse et on n'y trouve absolument aucun nodule.

La rate pèse 290 grammes; elle est de forme régulière et d'aspect macroscopique normal. Il en est de même des reins.

A l'ouverture des cavités pleurales, il s'écoule de chacune d'entre elles environ deux litres de liquide opaque. On ne voit aucune formation lymphogranulomateuse, aussi bien au niveau de la plèvre viscérale qu'au niveau de la plèvre pariétale. Les poumons présentent simplement une congestion passive. Il existe de nombreux ganglions hilaires et médiastinaux qui prolongent en bas les masses cervicales.

Aucune autre lésion par ailleurs.

HISTOLOGIE. — De très nombreux ganglions ont été examinés. Ils présentent tous, quel qu'ait été leur siège, les mêmes lésions. Le granulome y est particulièrement typique. Polynucléaires éosinophiles et neutrophiles accompagnés de lymphocytes et plasmocytes entourent des cellules de Sternberg très nombreuses. Dans certaines plages ganglionnaires, ces cellules de Sternberg présentent plusieurs noyaux; mais la plupart d'entre elles ont la structure ordinaire, de type mégacaryocytaire. On peut faire cependant une distinction entre les ganglions qui furent irradiés et ceux qui ne le furent pas. Dans les premiers, en effet, les pycnoses nucléaires sont très fréquentes, surtout au niveau des cellules de Sternberg; les plages de nécrose ont un diamètre anormalement grand; les tractus scléreux sont également plus épais. Cette constatation est particulièrement nette au niveau d'un ganglion sous-maxillaire que les circonstances ont permis de prélever environ quatre heures après la mort.

La plèvre présente un exsudat fibrineux de type banal que rien ne laisse différencier de celui d'une pleurésie séro-fibrineuse aiguë. Le poumon, le foie, la rate n'offrent que des lésions congestives, sans doute attribuables au syndrome asphyxique auquel succomba la malade.

Les autres organes examinés: pancréas, ovaires, utérus, surrénales, reins, thyroïde, hypophyse, ne présentent aucune lésion appréciable.

OBSERVATION 3

Lymphogranulomatose généralisée avec lésions viscérales multiples, en particulier au niveau du foie.

M. Nob..., trente-cinq ans, ressentit, au mois de mai 1928, une fatigue générale intense, accompagnée parfois de tendances syncopales qui l'obligèrent à cesser parfois son travail.

Quelques semaines plus tard, il constata que son cou augmentait de volume d'une façon progressive, en même temps que s'installaient des crises d'étouffement assez intenses. Les tuméfactions cervicales furent reconnues comme étant de nature ganglionnaire et, en raison d'une syphilis contractée antérieurement, on soumit le malade à un traitement mercuriel, puis arsenical, sans aucun résultat d'ailleurs. On se décida ensuite, devant cet échec, à faire de la radiothérapie. Celle-ci fut faite à Saint-Antoine. Une première série eut lieu en juillet 1928, une autre en novembre et une troisième en avril 1929. Ces différents traitements n'amenèrent qu'une réduction passagère du volume des ganglions. Il en apparut même d'autres dans la région axillaire droite, puis dans la région inguinale gauche.

Le malade alla consulter à l'hôpital Boucicaut, d'où le docteur Trémollières l'adresse au Centre anticancéreux de Villejuif le 14 juin 1929, en vue d'une nouvelle radiothérapie.

On se trouve en présence d'un malade dont l'état général est encore satisfaisant, mais qui cependant accuse un amaigrissement de plusieurs kilos, surtout accentué depuis deux mois.

Il existe une dyspnée intense facilement explicable par un épanchement pleural droit qui accompagne de volumineuses adénopathies médiastinales; presque toutes les régions ganglionnaires périphériques sont tuméfiées; seule la région inguinale droite est indemne. Il s'agit d'adénopathies de volume variable, constituées par des amas de ganglions souvent adhérents les uns aux autres, très durs et indolores. La rate est percutable sur cinq travers de doigt; le foie est volumineux et déborde le rebord costal de trois travers de doigt. Sa consistance est nettement augmentée.

Il existe de la fièvre, assez irrégulière dans sa courbe générale, dépassant fréquemment 39° le soir.

La réaction de Bordet-Wassermann est positive, l'urée sanguine est à 0 gr. 20 et il existe 70 gr. 87 d'albumine par litre de sérum.

Une numération globulaire donne les résultats suivants :

Globules rouges	5.080.000
— blancs	15.200
Polynucléaires neutrophiles.....	82 %
— éosinophiles.....	2
— basophiles.....	0
Lymphocyte	0
Mononucléaires	8
Monocytes	8

Le 17 juin, on prélève par biopsie un ganglion inguinal gauche qui montre une image typique de lymphogranulomatose.

Le 18 juin, une ponction exploratrice de la plèvre gauche permet de retirer un liquide citrin dans lequel existent de très nombreux lymphocytes, quelques

polynucléaires neutrophiles, de rares cellules endothéliales. Les éosinophiles manquent complètement.

A partir de cette époque, on est obligé de faire plusieurs ponctions évacuatrices, au nombre de 6 au total, qui retirent, chaque fois, entre 1 litre et 1 lit. 500 de liquide.

Le 22 juin, des œdèmes apparaissent au niveau des deux membres inférieurs, le cœur s'accélère et devient arythmique, la tension artérielle est de 12 1/2-8 à l'appareil de Vaquez ; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

En raison de cette défaillance cardiaque et de la dyspnée toujours progressive, on surseoit à l'application de la radiothérapie ; cependant, un traitement digitalique et strophantique permet d'obtenir une sédation des troubles circulatoires ; aussi, le 14 juillet 1929 est-il possible de commencer une irradiation des régions cervicales et médiastinales. Cependant, cette thérapeutique n'amène aucune amélioration notable ; l'épanchement pleural se reforme toujours avec rapidité, la dyspnée est toujours aussi intense et la mort survient le 25 juillet, au bout de six séances seulement de rayons X.

AUTOPSIE. — On constate l'existence de masses ganglionnaires multiples, surtout volumineuses dans les régions médiastinales et lombo-aortiques. Ces adénopathies présentent les caractères macroscopiques habituels. Elles sont constituées par des ganglions durs, souvent adhérents les uns aux autres, dont la tranche de section blanc jaunâtre est sillonnée de tractus nacrés de sclérose.

De nombreux organes se montrent littéralement farcis de nodules d'aspect « métastatique ». Au niveau du thorax, les deux plèvres présentent un semis de petites granulations jaunâtres. Les poumons présentent également un certain nombre de masses du volume d'une noix. Mais c'est surtout le péricarde viscéral qui se montre le plus atteint. Il est littéralement recouvert d'une sorte de carapace bosselée, constituée par des nodosités plus ou moins confluentes, dures, qui repoussent, mais sans l'infiltrer, le muscle cardiaque.

La rate pèse 450 grammes. Sa tranche de section montre l'aspect classique de la rate porphyre. Le péritoine présente, de même que les séreuses thoraciques, des granulations qui sont surtout nombreuses dans la région sus-méso-colique. Les reins sont indemnes, de même que les organes du petit bassin et le tractus digestif.

Le foie présente des lésions extrêmement marquées. Il pèse 2180 grammes. Sa coloration est normale, mais sa surface est déformée par des altérations de deux ordres. Il existe, d'une part, des trainées blanchâtres, très ramifiées, surtout nombreuses à la face supérieure de l'organe ; elles serpentent sous la capsule de Glisson ; on peut déjà les interpréter comme étant l'expression d'une lymphangite. D'autre part, d'assez nombreux nodules soulèvent également la capsule et se révèlent d'une manière beaucoup plus évidente sur une coupe de l'organe. Ils sont blanc jaunâtre, arrondis, bien limités du parenchyme hépatique qui les entoure. Les plus volumineux sont de la taille d'une noix. Certains d'entre eux émettent parfois des prolongements, plus ou moins épais et ramifiés, qui suivent manifestement la direction des espaces portes. Cette infiltration portale existe même parfois seule, indépendante de toute formation nodulaire. Il faut noter qu'en plusieurs points les nodules sont entourés d'une zone brunâtre, d'aspect infarctoïde.

Le parenchyme hépatique non envahi a un aspect normal, légèrement muscade en certaines régions.

HISTOLOGIE. — Nous insisterons surtout sur la topographie des lésions hépatiques. Ainsi que l'examen macroscopique de l'organe le laissait prévoir,

on peut les classer en différents types. Ils présentent tous l'aspect granulomateux habituel.

a) *Lymphangite glissonienne* : une coupe, perpendiculaire à la direction des tractus blanchâtres de la face supérieure, montre la capsule de Glisson comme clivée en deux bandelettes fibreuses enserrant un nodule généralement riche en cellules de Sternberg. Aucune formation d'ordre vasculaire n'est visible. Cependant, en raison de la disposition de ces lésions, on ne peut douter qu'il s'agisse d'une lymphangite thrombosante capsulaire.

b) *Nodules granulomateux* : les éléments cellulaires du granulome, la sclérose, les zones nécrotiques se combinent différemment suivant les points. Mais ce qui caractérise ces formations, c'est qu'elles sont toujours nettement en rapport avec un espace porte, dont on reconnaît parfois un des éléments caractéristiques, le canalicule biliaire le plus souvent.

Des coupes en série permettent de se convaincre qu'il s'agit bien de formations nodulaires.

c) *Infiltration granulomateuse de l'espace porte* : elles sont très comparables aux nodules précédents ; une simple différence d'extension et de forme les en distingue.

d) *Lymphangite portale spécifique* : dans de nombreux espaces portes, présentant une infiltration granulomateuse diffuse, ou simplement une sclérose d'aspect banal, on voit des cavités plus ou moins vastes constituées seulement par une paroi fibreuse, sans fibres élastiques, revêtue d'un endothélium. Ces cavités sont voisines, mais nettement distinctes des rameaux veineux et artériels. On peut les considérer comme des fentes lymphatiques ectasiées. Leur lumière est en partie comblée par des éléments cellulaires polymorphes : leucocytes de types variés et grandes cellules à noyaux végétants et hyperchromatiques, du type cellules de Sternberg. Ce sont des images que l'on peut qualifier « d'emboliques », en n'attribuant à ce mot qu'un sens purement descriptif. En quelques rares points, il semble que la cavité soit constituée par une veine porte.

Lésions des autres organes. — a) La biopsie du ganglion inguinal gauche montre un organe dont l'ordination folliculaire est complètement disparue et dont la surface de section est morcelée par des travées fibreuses jeunes. Dans les espaces aréolaires, ainsi délimités, il existe une image absolument typique de lymphogranulomatose : nombreuses cellules réticulaires hyperplasiées, dont certaines de morphologie nettement sternbergienne, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, plasmocytes, fibroblastes.

b) Les ganglions prélevés à l'autopsie présentent des lésions absolument identiques, à cela près que la sclérose y est plus intense et les cellules de Sternberg plus monstrueuses.

c) Au niveau du poumon, les nodules granulomateux présentent une fibrose généralement accentuée. Certains d'entre eux sont superficiels et paraissent avoir pris naissance aux dépens d'une lymphangite sous-pleurale. D'autres sont profonds et leur siège est toujours le même : au niveau d'un pédicule broncho-vasculaire.

d) Les lésions péricardiques présentent un intérêt tout spécial. L'épicarde est considérablement épaissi par de la sclérose. En dehors de nodules qui présentent les mêmes caractères que ceux des autres organes, il existe des images exactement comparables à celles que nous avons décrites dans le foie sous le nom de lymphangite portale spécifique. On voit en effet des cavités plus ou

moins vastes, tapissées par un endothélium et dont la structure est celle de vaisseaux lymphatiques distendus. On retrouve dans leur lumière les mêmes éléments cellulaires polymorphes, qui paraissent y circuler librement. Mais, en outre, il existe une infiltration circulaire de la paroi du vaisseau dans laquelle les cellules de Sternberg sont très nombreuses.

e) Les lésions de la rate ne présentent aucun intérêt particulier. Elles sont en effet exactement celles décrites dans la rate porphyre.

Les autres organes examinés histologiquement ne présentent aucune lésion intéressante.

OBSERVATION 4

Lymphogranulomatose à début pulmonaire avec généralisation ultérieure.

M. D..., dix-huit ans, vient consulter au Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne, le 8 mars 1929. Depuis six mois, il toussait, faisait de la fièvre et voyait son état général décliner de jour en jour. Au début, un médecin avait d'abord pensé à une bronchite banale ; plus tard, le diagnostic de tuberculose pulmonaire fut posé ; enfin, en janvier 1929, une exacerbation dans les symptômes pulmonaires l'amènèrent à consulter à l'hôpital Saint-Joseph, où le docteur Descomps fit un examen radiologique qui montra une ombre médiastinale. A cette époque, la température était aux environs de 38°, la toux était fréquente, pénible et ne s'accompagnait pas d'expectoration appréciable.

En février, l'apparition d'une adénopathie sus-claviculaire bilatérale vint faire mettre en doute le diagnostic de tuberculose. Une biopsie fut décidée et celle-ci montra qu'il s'agissait d'une lymphogranulomatose.

A son entrée à Villejuif, le malade présentait un état général encore assez bon ; il accusait cependant un amaigrissement de 3 kilos environ, accompagné d'une fatigue générale intense. Il n'existait ni prurit, ni accidents cutanés d'aucune sorte. L'examen clinique des poumons ne montrait aucun symptôme anormal ; seule une radiographie indiquait dans la région hilare droite une ombre qui se continuait en position oblique dans le médiastin.

Dans le creux sus-claviculaire droit, on trouvait de petits ganglions bien mobiles, isolés les uns des autres ; à gauche, il en existait deux également ; aucune autre adénopathie par ailleurs. La rate était percutable sur trois travers de doigt, mais non palpable.

Un examen de sang montre :

Hémoglobine.....	14 gr. %
Globules rouges.....	4.000.000
— blancs.....	9.000
Polynucléaires neutrophiles.....	78 %
— éosinophiles.....	0
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	4
Mononucléaires.....	12
Monocytes.....	6

En présence de ce tableau clinique, confirmé par le résultat de la biopsie faite à l'hôpital Saint-Joseph, on décide de soumettre le malade à la radiothérapie. Du 8 mars 1929 au 3 mai, il reçoit dans les régions cervicales, sus-claviculaires, médiastinales et axillaires, une dose totale de 22.000 R.

Solomon, avec une filtration de 1 millimètre de cuivre + 2 millimètres d'aluminium, à une distance focale de 40 centimètres.

Le malade fait parfois des poussées de température qui atteignent 39°. Cependant, à part une interruption du traitement de quelques jours, entre le 13 et le 18 mars, celui-ci est très bien toléré, et le 20 avril 1929, le malade peut quitter le service, apyrétique, et avec un état général nettement amélioré.

On le revoit au mois de juillet. Il a engraisé de 6 kilos et il n'existe plus aucun ganglion perceptible dans les aires périphériques. A la radioscopie, il existe cependant une ombre au niveau de la région hilare droite, qui semble parallèle au trajet de la scissure inférieure.

L'état général reste satisfaisant jusqu'en septembre. Cependant, à cette époque, une certaine fatigue se fait sentir, l'appétit devient moins bon et l'examen révèle une hypertrophie de la rate dont on perçoit nettement le pôle inférieur dans les grandes inspirations. Au point de vue pulmonaire, aucune modification.

Jusqu'en décembre, l'état du malade se modifiera peu. Mais à cette époque, la température fait à nouveau son apparition, ne dépassant d'ailleurs pas 38°5 le soir. L'asthénie est de plus en plus accentuée et le malade maigrit. C'est une deuxième poussée qui se produit dans l'évolution de la maladie. Il n'existe toujours pas de prurit, mais une adénopathie sus-claviculaire est réapparue du côté gauche, constituée par une série de petits nodules, gros comme des pois, qui remontent en haut le long de la carotide, jusque vers la région sous-angulo-maxillaire. La rate a encore augmenté par rapport au dernier examen ; elle déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Au niveau des poumons, la percussion indique une matité dans la région postérieure et moyenne du poumon droit, accompagnée de quelques râles fins et d'une diminution considérable du murmure vésiculaire. Une radiographie vient confirmer la reprise du processus pulmonaire sous la forme d'une ombre très opaque, étendue transversalement au voisinage de la scissure inférieure.

Une formule sanguine montre :

Hémoglobine.....	15 gr. %
Globules rouges.....	6.000.000
— blancs.....	22.000
Polynucléaires neutrophiles.....	76 %
— éosinophiles.....	0
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	9
Mononucléaires.....	12
Monocytes.....	3

Le malade ne peut pas rentrer immédiatement à l'hôpital et ce n'est que le 23 janvier 1930 que son traitement peut être à nouveau repris. En raison de la tuméfaction ganglionnaire sus-claviculaire gauche, qui s'était montrée relativement résistante à la radiothérapie, on fait une application de radium sur cette région : un foyer de 30 mgr. Ra-élément, à 4 centimètres, pendant une durée de six jours, soit 4320 milligrammes-heure. Puis, du 30 janvier au 10 février, la rate reçoit 1500 R. Solomon. L'effet de cette thérapeutique ne tarde pas à se faire sentir. La rate a diminué de volume. Par contre, des ganglions axillaires gauches apparaissent et l'un d'eux atteint même le volume d'une noix.

A la fin de février, de nouveaux ganglions sus-claviculaires droits surviennent

accompagnés d'une recrudescence de la température. Ce ne sera qu'au mois de mars que l'on pourra reprendre un traitement. Jusqu'au 23 avril, il recevra, par doses de 500 R., une série d'irradiations sur sa région axillaire gauche et sur la région sus-claviculaire droite.

Ce traitement est d'abord fait de manière ambulatoire ; mais le malade est bientôt obligé de rentrer à l'hôpital, en raison d'une fatigue de plus en plus importante, d'un amaigrissement qui s'accroît, d'une température vespérale élevée (39°5).

Le 25 avril, un examen montre que les adénopathies cervicales et sus-claviculaires ont persisté, que les deux régions axillaires sont maintenant envahies et qu'il existe, dans la région inguinale gauche, quelques ganglions du volume d'une noisette.

La rate a, elle aussi, considérablement augmenté de volume ; elle déborde de 15 centimètres le rebord costal ; sa surface est lisse, dure.

Le foie qui, jusqu'alors, n'avait pas été perceptible à la palpation, déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. Son bord inférieur est nettement perceptible ; sa consistance est augmentée et il est légèrement douloureux. Au niveau des poumons, il existe une matité des deux bases, accompagnée d'obscurité respiratoire. Une ponction exploratrice, pratiquée du côté gauche, permet de retirer un liquide citrin clair, dans lequel on trouve de nombreux lymphocytes, des cellules endothéliales, quelques polynucléaires neutrophiles, mais pas d'éosinophiles.

Un examen de sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine (Tallquist).....	80 %
Globules rouges.....	4.100.000
— blanches.....	25.000
Polynucléaires neutrophiles.....	85 %
— éosinophiles.....	0
— basophiles.....	0,5
Lymphocytes.....	1,5
Mononucléaires.....	7
Monocytes.....	6

Le 29 avril, la température est à 40°, l'épanchement pleural droit a augmenté, tandis que celui du côté gauche est resté stationnaire. Une ponction évacuatrice permet de retirer 750 grammes environ de liquide citrin dont la formule est identique à celle du liquide prélevé antérieurement.

Dans les jours qui vont suivre, l'état général devient de plus en plus précaire, la température persiste, atteignant fréquemment le soir 39°5. Il apparaît de l'œdème au niveau des membres inférieurs. La rate s'hypertrophie de plus en plus ; elle atteint 16 centimètres dans son plus grand diamètre. Le bord inférieur du foie déborde de cinq travers de doigt le rebord thoracique, et la surface de l'organe devient manifestement irrégulière. Il existe en particulier, au niveau de la région épigastrique, une nodosité que l'on voit soulever la paroi à jour frisant.

Le 13 mai, devant la dyspnée très intense, on pratique une nouvelle ponction évacuatrice qui permet, cette fois, de ramener 1750 centimètres cubes de liquide citrin. Malgré cela, les troubles fonctionnels pulmonaires ne s'améliorent en rien et la mort survient le lendemain dans un état asphyxique.

Certains examens de laboratoire ont été faits en dehors de ceux déjà mentionnés : 2 cobayes furent inoculés avec un broyat ganglionnaire dans du sérum physiologique ; 2 autres le furent avec du liquide pleural. En aucun

cas, on ne put obtenir de tuberculisation de l'animal, ni même de lésions ganglionnaires quelconques.

AUTOPSIE. — Celle-ci ne fut faite que d'une façon incomplète et ne porta que sur les principaux viscères des cavités thoracique et abdominale. Il existe un épanchement pleural bilatéral. Les poumons présentent des noyaux blanchâtres qui font saillie sous la plèvre et qui sont surtout nombreux sur la face diaphragmatique du poumon gauche. A droite, au niveau du hile, on trouve une masse blanchâtre, parsemée de zones plus jaunes, qui s'infilte irrégulièrement, aussi bien dans le lobe supérieur que dans le lobe inférieur, et qui semble constituée principalement par de la sclérose. Cette masse se continue en dedans avec des ganglions hilaires et médiastinaux, en partie anthracosiques, mais nettement lymphogranulomateux.

La cavité péritonéale ne présente pas de liquide. Il existe de nombreux ganglions dans la région lombo-aortique.

La rate pèse 1550 grammes. Ses diamètres sont les suivants : 22 centimètres, 15 centimètres et 7 centimètres. Sa forme est régulière, mais sa surface est bosselée. A la coupe, dans un parenchyme rouge brunâtre, en grande partie cadavérique, on voit des masses blanchâtres, dures, d'une grosseur variant de celle d'une lentille à celle d'une noix, qui donnent l'aspect d'un envahissement métastatique.

Le foie pèse 2905 grammes. Sa forme est régulière, mais sa surface est soulevée par des nodules blanchâtres, de taille variable. A la coupe, ces nodules apparaissent encore plus nombreux ; ils sont assez durs, bien délimités du parenchyme avoisinant, et entourés en grande partie par un liseré hémorragique. La topographie de ces noyaux est nettement portale.

HISTOLOGIE. — *Première biopsie* d'un ganglion sus-claviculaire (docteur Busser, février 1929). — Epaississement de la capsule, disparition de l'ordination folliculaire. Réaction intense des cellules réticulaires qui deviennent turgescents et monstrueuses, distension des sinus avec desquamation des cellules endothéliales, absence de polynucléaires, pas de sclérose nette de la trame.

Bien que cette image ne soit pas absolument caractéristique et puisse être donnée par une inflammation ancienne, en raison de l'état vraiment monstrueux de nombre de cellules réticulaires, on doit penser à une lymphogranulomatose.

Deuxième biopsie : ganglion axillaire gauche, 23 février 1930. — Image typique de lymphogranulomatose, avec polymorphisme cellulaire très accentué. Nombreux éosinophiles et nombreuses cellules de Sternberg.

Autopsie. — a) *Ganglions.* — Les ganglions médiastinaux ou lombo-aortiques présentent une structure comparable ; c'est l'image typique d'une lymphogranulomatose très scléreuse, sur laquelle nous croyons inutile d'insister.

b) *Rate.* — Les nodules spléniques sont également absolument typiques et le parenchyme qui les entoure ne présente pas d'altérations spécifiques.

c) *Foie.* — On retrouve les mêmes lésions hépatiques que dans notre observation 3. Cependant, il n'existe pas de trace de lymphangite sous-glissonienne. Les nodules parenchymateux siègent toujours au niveau d'un espace porte ; certains d'entre eux ont même une importance toute particulière, car ils permettent de déceler le début du processus. Il s'agit indubitablement d'une lymphangite péri-portale, ainsi que déjà nous l'avions vu dans le cas précédent. En certains points, on trouve des espaces portes dont l'aire conjonctive

est légèrement augmentée de superficie et qui présentent une infiltration leucocytaire d'apparence banale, mais dans laquelle on peut cependant retrouver quelques éosinophiles.

Il faut noter ici qu'en aucun des organes examinés, on ne trouve ces images d'embolie lymphatique que nous avons signalées précédemment.

d) *Poumon*. — Les nodules corticaux sont nettement en rapport avec la plèvre et paraissent assez bien délimités dans la profondeur vis-à-vis du parenchyme pulmonaire. Ils présentent une réaction scléreuse très forte.

Au niveau du poumon droit, la masse blanchâtre para-hilaire est essentiellement constituée par une sclérose dans laquelle on ne retrouve plus aucune structure de tissu pulmonaire. Cette sclérose est généralement indemne de toute réaction inflammatoire ; il s'agit là, sans aucun doute, d'un processus très ancien, celui-là même qui constitua le premier symptôme de l'affection. Les nombreux traitements radiothérapiques ont certainement contribué à l'obtention d'une image telle que celle-ci.

A côté de ces zones scléreuses, sans caractères très particuliers, il en existe d'autres qui sont infiltrées par les éléments habituels du processus lymphogranulomateux. Enfin, à la périphérie de ces régions, on remarque quelques lésions plus jeunes, avec réactions d'alvéolite fibrineuse limitées.

OBSERVATION 5

Lymphogranulomatose à début ganglionnaire cervical, terminée par une localisation hépatique suraiguë.

M. Ra..., cinquante-six ans, habitant les Ardennes, vient consulter au Centre anticancéreux pour des troubles de la voix accompagnés d'adénopathies cervicales.

Un an auparavant, il fit un abcès amygdalien droit qui fut incisé par un médecin et qui donna issue à du pus. Il semblait s'agir vraiment d'un abcès banal, lorsque, quinze jours plus tard, survint une tuméfaction juxta-carotidienne droite, non douloureuse, qui augmenta lentement de volume jusqu'à atteindre la grosseur d'un œuf de pigeon.

Devant la chronicité de cette adénopathie, on fit le diagnostic de tuberculose ganglionnaire et on soumit le malade aux rayons ultra-violets d'abord, puis aux rayons X. Ceux-ci font disparaître la tuméfaction ; mais, au bout de six semaines, elle se manifeste à nouveau et atteint rapidement son volume primitif. Une nouvelle série de rayons X n'amène qu'une diminution très partielle.

En novembre 1930 apparaissent de la toux, une expectoration purulente et une température dont le malade ne peut pas préciser exactement le degré. Ces symptômes pulmonaires sont encore considérés comme de nature bacillaire, d'autant plus qu'une cuti-réaction, faite à cette époque, aurait été positive. On fit alors une série d'injections de sérum de Jousset. Aucune amélioration ne se produisit, la température atteignit parfois 39° et, au début de décembre, la voix devint presque complètement éteinte.

A son entrée au Centre, le 24 décembre 1930, le malade présente un état général assez déficient. Il a maigri et c'est surtout son teint qui frappe dès qu'on l'examine : teint bistré, reposant sur un fond d'anémie assez accentué. Dans la région cervico-latérale droite, il existe une tuméfaction diffuse, constituée par plusieurs ganglions du volume d'une noisette, indolores, mobiles, pas très durs,

noyés dans une sorte de réaction œdémateuse, sans doute attribuable à la radiothérapie antérieure. A gauche, on ne trouve aucune adénopathie carotidienne, mais deux ganglions sus-claviculaires, dont l'un, situé derrière le chef claviculaire du sterno-mastoïdien, est du volume d'une noix. On ne trouve, par ailleurs, aucune adénopathie périphérique. L'examen des poumons ne montre aucun signe particulier, mais une radiographie révèle une adénopathie médiastinale de volume moyen.

La laryngoscopie (docteur A. Marion) permet de voir une paralysie de l'hémilarynx droit caractérisée par une immobilité complète des abducteurs et une forte diminution d'amplitude des adducteurs.

L'examen général révèle en outre un foie un peu augmenté de volume, qui mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate n'est pas perceptible.

Il n'y a pas de prurit.

Un examen de sang (30 décembre 1930) donne le résultat suivant :

Hémoglobine.....	90	%
Globules rouges.....	4.390.000	
— blancs.....	4.200	
Polynucléaires neutrophiles.....	77,5	%
— éosinophiles.....	1	
— basophiles.....	0,5	
Lymphocytes.....	0,5	
Mononucléaires.....	12	
Monocytes.....	8,5	

La réaction de Bordet-Wasserman est positive, bien qu'aucun soupçon de spécificité ne puisse être cliniquement décelé. L'urée est à 0 gr. 25, et les albumines du sérum à 79 gr. 60 par litre.

Le 31 décembre, on fait une biopsie d'un ganglion sus-claviculaire gauche qui montre une image typique de lymphogranulomatose.

Le malade est alors soumis à un traitement radiothérapique. Du 5 janvier au 30 janvier 1931, il reçoit, en 6 champs cervicaux et médiastinaux, 30.000 R. Solomon, avec une filtration de 1 millimètre de cuivre + 2 millimètres d'aluminium, à une distance focale de 40 centimètres.

Au début de ce traitement, la température qui, jusqu'alors, ne dépassait pas 38° le soir, s'élève progressivement, en faisant des oscillations journalières de 1° 1/2 environ, et elle atteint 39°6 le 10 janvier. Néanmoins, on n'interrompt pas le traitement et bientôt l'apyrexie se produit. Elle est complète vers le 30 janvier, la température vespérale ne dépassant pas 37°5.

Le 12 janvier, une cuti-réaction à la tuberculine est négative. Il n'existe ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 31 janvier, le malade quitte le service. Il se dit considérablement amélioré; ses ganglions ont disparu. Cependant, le teint de son visage ne s'est pas modifié et même il est apparu, sur tout le corps, une série de placards pigmentés, très étendus au niveau de la région thoracique, même en dehors des zones d'irradiation. A côté de ces placards, on peut noter de nombreuses petites taches café au lait, lenticulaires, surtout dans la région dorso-lombaire. La tension artérielle est à 13/8 (Vaquez). La voix a repris son timbre normal.

Le malade revient dans le service le 4 mars 1931. Les deux premières semaines qu'il passa chez lui furent bonnes, mais depuis 15 jours, la fièvre l'a repris. Il fait environ 39° tous les soirs; il se sent à nouveau asthénique.

L'examen montre un individu très amaigri, qui présente une température

vespérale de 40° et une teinte sub-ictérique de la peau surajoutée à la pigmentation antérieure. On ne trouve aucune nouvelle adénopathie, mais par contre, le foie a subi une hypertrophie considérable. Il présente, sur la ligne mamelonnaire, un diamètre de 16 centimètres ; on peut accrocher son bord inférieur, qui est légèrement épaissi, mais régulier. Les urines sont foncées et contiennent des sels et pigments biliaires. La rate n'est pas percutable.

Dans les jours qui suivent, la température se maintient en plateau aux environs de 40°. L'état général devient de plus en plus précaire, les fonctions psychiques s'altèrent ; il existe un délire survenant par phases de quelques heures, entrecoupées d'autres phases d'indifférence.

Le foie augmente de volume de jour en jour. Le 9 mars, il mesure 19 centimètres 1/2. Sur son bord antérieur, on note une nodosité du volume d'une noix qui s'est développée en quarante-huit heures.

Le lendemain, le malade est dans un état pseudo-typhoïdique, sa langue est rôtie ; il ne reconnaît plus son entourage et la mort survient le 12 mars 1931, dans le coma.

AUTOPSIE. — On ne trouve pas de liquide dans les cavités pleurales. Les poumons sont atteints de congestion passive, sans aucun nodule granuleux. Le cœur et le péricarde sont intacts. Il existe quelques ganglions blanchâtres, plus ou moins scléreux au niveau du hile et dans la région lombo-aortique.

La cavité péritonéale ne contient pas de liquide, mais au niveau du foie, elle est parsemée d'une multitude de petites saillies blanchâtres dont les plus grosses ont un diamètre de 1 centimètre environ et qui diminuent de fréquence, à mesure que l'on s'éloigne de cette région. Le tube digestif ne présente pas d'altérations.

Le foie est énorme ; il pèse 2865 grammes et présente une grande quantité de noyaux blanchâtres, certains miliaires, d'autres de la grosseur d'un œuf de pigeon, qui émergent d'un parenchyme d'aspect cardio-gras. Ces nodules sont en certains points difficilement délimitables du tissu hépatique qui les entoure. Les voies biliaires sont perméables, mais la vésicule est distendue et présente une paroi épaissie, blanchâtre, qui paraît infiltrée d'une multitude de nodules plus ou moins saillants à sa surface.

La rate pèse 255 grammes. Sur sa tranche de section, on relève de multiples noyaux blanchâtres, nettement distincts du parenchyme splénique avoisinant.

L'autopsie du système nerveux n'a pas été faite.

HISTOLOGIE. — *Biopsie* d'un ganglion sus-claviculaire gauche (31 décembre 1930). — L'architecture ganglionnaire est disparue. On trouve une sclérose assez dense cloisonnant un tissu très polymorphe constitué par des polynucléaires, des lymphocytes, quelques éosinophiles et des cellules de Sternberg de type mégacaryocytaire tout à fait typique ; çà et là, quelques petites flaque nécrotiques près de la capsule.

Autopsie. — Les ganglions examinés présentent la même structure que celui prélevé par biopsie. Au niveau de la rate, les nodules granulomateux sont aussi très typiques, mais ce sont les lésions hépatiques qui sont de beaucoup les plus intéressantes.

Les formations nodulaires que nous avons signalées sont constituées de différentes façons. Les plus petites d'entre elles consistent presque uniquement en un amas d'éléments cellulaires à protoplasma abondant, à noyau

clair, anastomosés les uns avec les autres, d'allure « épithélioïde ». Quelques-uns d'entre eux ont un noyau bourgeonnant, hyperchromatique, caractéristique de la cellule de Sternberg. A côté d'eux se trouvent de rares leucocytes polynucléaires dont certains présentent des granulations éosinophiles.

Dans les nodules plus volumineux, le polymorphisme cellulaire est plus accentué et des plages nécrotiques se rencontrent fréquemment. Fait important, presque toutes ces formations, tout au moins lorsque leur taille ne dépasse pas un certain diamètre, siègent en plein lobule hépatique, sans présenter de rapport avec les espaces portes voisins qui sont normaux.

A côté de ces nodules, on rencontre parfois, dans un parenchyme hépatique d'allure normale, une cellule volumineuse à noyau multilobé, très fortement coloré par l'hématéine. Cette cellule, dont la morphologie sternbergienne est indubitable, existe seule le long de la paroi d'un sinussoïde, à la manière d'une cellule de Kupffer. Autour d'elle, on ne trouve absolument aucune réaction cellulaire. Seules les autres cellules de Kupffer du voisinage sont un peu hyperplasiées.

Entre les nodules que nous avons vus tout d'abord et ces cellules de Sternberg isolées, un examen attentif montre tous les intermédiaires. Ce sont, d'abord, quelques cellules mononucléées qui viennent entourer la cellule, puis des polynucléaires viennent se surajouter à ces éléments, en même temps que les cellules de Kupffer du voisinage se mettent à participer de plus en plus au processus hyperplasique. La formation des nodules granulomateux revêt donc, dans cette observation, un aspect différent de celui de nos autres cas. Il s'agit là d'une réticulo-endothéliose hépatique presque diffuse.

Il faut noter cependant que certains espaces portes, à la vérité très rares, sont, eux aussi, le siège d'un processus granulomateux qui paraît être d'ordre lymphangitique et dont les lésions se distinguent d'ailleurs des précédentes par une sclérose beaucoup plus accentuée, comme s'ils étaient antérieurs à eux.

Alors que le parenchyme hépatique ne présentait dans nos autres cas que des lésions très banales de stase, dans l'observation actuelle, il est fréquent de rencontrer des altérations de la travée hépatique qui, en certains cas, rappellent celles de l'ictère grave. Elles consistent en plages d'atrophie trabéculaire, segmentant le lobule hépatique et en dissociant les travées; elles réunissent parfois un espace porte à la veine sus-hépatique voisine. Les noyaux cellulaires sont fréquemment pycnotiques, la congestion des sinussoïdes est intense.

En résumé, ce sont là des lésions d'hépatite aiguë qui concourent à expliquer le syndrome clinique terminal d'ictère grave.

OBSERVATION 6

Lymphogranulomatose ganglionnaire généralisée avec lésions viscérales multiples.

M^{lle} Mer..., vingt et un ans, a présenté, en octobre 1928, un ganglion au niveau du creux sus-claviculaire droit, de la grosseur d'un petit œuf de poule, indolore, accompagné d'une poussée de température aux environs de 38°. L'état général était resté bon. La malade va consulter à l'hôpital de la Charité, où on lui fait des rayons ultra-violets.

En novembre, apparaît une adénopathie cervicale gauche de même caractère. On continue à penser à la tuberculose et la malade est traitée par de l'iode et de l'huile de foie de morue.

En mars 1929, survient une adénopathie axillaire gauche qui, en quinze jours, acquiert un volume considérable et s'accompagne d'une tuméfaction du sein.

En avril 1930, la malade est hospitalisée à nouveau à la Charité, où on lui fait l'ablation totale de la masse axillaire.

Le 15 mai survient une adénopathie carotidienne gauche dont on prélève un ganglion pour diagnostic biopsique. La malade est ensuite soumise à un traitement radiothérapique dont elle reçoit en tout 12 séances jusqu'à la fin de juillet 1930.

Les adénopathies sus-claviculaires diminuent considérablement de volume, mais dans les deux régions sous-maxillaires, de nouvelles adénopathies font leur apparition.

La malade se décide alors à venir consulter au Centre anticancéreux de Villejuif, où elle est hospitalisée le 25 août 1930.

Elle est pâle, amaigrie. Son cou est déformé, surtout du côté gauche, par un véritable collier ganglionnaire qui suit le bord inférieur des branches horizontales des maxillaires; il est constitué par une série de nodosités de consistance élastique, souvent adhérentes les unes aux autres et légèrement douloureuses à la palpation. Ces adénopathies descendent jusque dans les deux creux sus-claviculaires, et il existe en outre un petit ganglion pré-tragien gauche. Dans le creux axillaire gauche, on note une cicatrice verticale longue de 10 centimètres, qui remonte en haut jusqu'au fond de l'aisselle. Elle est souple, mais à 1 centimètre environ en avant de sa partie moyenne, on note un nodule gros comme un pois, très mobile.

Dans le creux axillaire droit, on trouve de multiples ganglions du volume d'une noix qui forment une masse irrégulière, descendant le long de la chaîne mammaire externe.

Les seins sont volumineux, le gauche surtout, dont la peau paraît légèrement œdématisée.

L'examen clinique et radiologique des poumons et du médiastin est négatif.

La rate est perceptible sur quatre travers de doigt. Le foie semble normal.

Une cuti-réaction à la tuberculine est négative le 28 août. Le 29 août, on pratique une biopsie au niveau de la région axillaire droite: elle confirme le diagnostic de lymphogranulomatose posé cliniquement.

A partir du 5 septembre 1930, on commence la radiothérapie. La malade reçoit, par 2 champs cervicaux, 2 champs axillaires et un champ splénique, au total: 18.000 R. Solomon; filtration: 2 mm. Cu + 2 mm. Al, à une distance focale de 40 centimètres.

Le traitement est bien supporté et la malade reste complètement apyrétique.

Cependant apparaît, vers le 20 septembre, un peu de dysphagie et une dysphonie extrêmement accentuée; l'examen oto-rhino-laryngologique (docteur Huet) montre un œdème pharyngé et laryngé, sans paralysie des cordes vocales; d'ailleurs, il n'existe aucune adénopathie médiastinale. Ces troubles fonctionnels durent assez peu et, le 8 octobre, l'œdème a complètement disparu.

Le 15 octobre, les masses cervicales ont diminué de volume; la rate n'est

percevable que sur deux travers de doigt ; l'état général est meilleur et la malade quitte le service le lendemain.

Elle y revient le 22 octobre pour une petite tuméfaction de la région pré-sternale inférieure, apparue depuis trois ou quatre jours. Elle consiste en un petit nodule sous-cutané gros comme un pois, un peu douloureux à la pression, qui paraît reposer sur une sorte de voussure osseuse de la partie inférieure du sternum. On décide alors de compléter le traitement déjà reçu par une application de 4000 R. au niveau de ce nodule sternal. Ce traitement amène une disparition rapide de toute la tuméfaction.

Le 2 décembre, la malade est hospitalisée à nouveau, parce que les adénopathies ont augmenté de volume dans les régions cervicales et prétragiques. On fait une application de radium sur la région latéro-cervicale et parotidienne gauche, à raison de 7 foyers de 10 mgr. Ra-élément, à une distance de 3 centimètres pendant 7 jours, soit 11.760 milligrammes-heure. Puis, du 11 au 18 décembre, on fait une application identique au niveau de la région cervicale droite.

Ce traitement paraît avoir les plus heureux effets. Alors que la radiothérapie n'était pas arrivée à faire disparaître complètement les ganglions, ceux-ci se mettent à fondre lentement et, le 28 janvier 1931, on ne trouve plus aucune adénopathie perceptible, aussi bien dans les régions cervicale, sus-claviculaire ou axillaire.

Le 18 février, nouvel épisode : depuis une dizaine de jours est apparu un petit nodule dermique dans le sillon inter-mammaire, très voisin de la tuméfaction que nous avons signalée antérieurement dans cette région. Après ablation chirurgicale de ce nodule, on place, pendant quatre jours, 2 foyers de 10 milligrammes Ra, à 2 centimètres.

La malade va être tranquille pendant un certain temps, mais, au début de mars 1931, un nouveau nodule sous-cutané apparaît à la partie inférieure du sein gauche. Quelques jours plus tard, il en apparaît un autre au niveau du sein droit ; une application de radium en a rapidement raison.

Le 12 mars 1931, la malade se plaint d'une douleur dans l'hémi-thorax gauche, superficielle, à type de brûlure, et dans les jours qui suivent se développe une éruption de zona absolument typique qui forme une demi-ceinture complète depuis la région vertébrale jusqu'à la région mammaire gauche. Les éléments vésiculaires zostériens sont confluent en certains points ; il en résulte la formation de croûtes irrégulières dont le diamètre dépasse parfois 5 à 6 centimètres, et qui recouvrent une zone ulcérée et suintante.

Le 20 mars apparaissent, au niveau des membres et sur la paroi abdominale, des vésicules de varicelle absolument typiques.

Ces incidents ne paraissent pas trop fatiguer la malade et elle quitte le service le 9 avril, dans un état général satisfaisant.

Mais cette amélioration durera peu de temps. Le 25 juin 1931, l'hospitalisation est à nouveau nécessaire. Depuis une quinzaine de jours, la fièvre a fait son apparition, l'amaigrissement devient rapide. Il existe de la toux, un peu de dyspnée, mais pas d'expectoration. L'examen ne montre aucune adénopathie périphérique ; le foie et la rate sont normaux, mais on décèle un abondant épanchement pleural droit que l'on ponctionne le 26 juin. Cette thoracentèse ramène 300 centimètres cubes d'un liquide séro-fibrineux qui renferme des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes, et 53 gr. 40 d'albumine.

Le 3 juillet, la dyspnée est de plus en plus accentuée, une nouvelle thora-

centhèse ne permet encore de retirer que 300 centimètres cubes d'un liquide riche en polynucléaires neutrophiles. La température se maintient pendant toute cette période entre 37°5 et 39°.

Entre temps, le nodule mammaire droit est réapparu et l'on fait une application de radium dans les mêmes conditions que précédemment.

Le 25 juillet, l'épanchement pleural a augmenté : une thoracenthèse permet de retirer 950 centimètres cubes de liquide séro-fibrineux. On assiste à une augmentation du volume du foie qui déborde d'environ 2 travers de doigt le rebord costal.

Le 28 juillet, on remarque un petit ganglion inguinal gauche qui, aux dires de la malade, a acquis en trois jours le volume d'une noix.

Le 29 juillet, des vomissements surviennent, incoercibles.

Jusqu'au 22 août, date de la mort, ils vont persister avec des rémissions très passagères; l'épanchement pleural n'augmentera pas sensiblement, mais l'amaigrissement deviendra de plus en plus marqué, la malade devenant absolument cachectique. De la diarrhée s'installe, rebelle à toute thérapeutique.

Urée sanguine : 0 gr. 33 par litre.

Au cours de ces deux derniers mois, de nombreuses cuti-réactions à la tuberculine furent faites ainsi que des intra-dermo-réactions avec différents antigènes. Seule l'histamine donna une réaction légère, toutes les autres substances ne produisant qu'un résultat complètement négatif.

AUTOPSIE. — *Cavité péritonéale.* — Pas de liquide. Tractus digestif normal.

La rate pèse 280 grammes. Elle est de forme régulière et présente à sa coupe quelques nodules jaunâtres, durs.

Le foie pèse 1750 grammes. Il présente un aspect cardio-graisseux. Au niveau de son lobe carré, une masse blanchâtre, en connexion avec des adénopathies cœliaques très volumineuses, envahit le parenchyme sur une profondeur de 1 à 2 centimètres.

Dans le rein droit, on trouve un petit nodule jaunâtre du volume d'une noisette, au niveau de la zone médullaire du pôle supérieur.

Les capsules surrénales sont légèrement hyperplasiques et sont parsemées de petits nodules blanchâtres.

Dans la plèvre droite, on trouve 2 litres d'un liquide légèrement hémorragique. La plèvre pariétale est émaillée d'un grand nombre de granulations blanchâtres, qui suivent le trajet des espaces intercostaux sur presque toute la hauteur de la paroi thoracique. En outre, on voit quelques noyaux lymphogranulomateux sous-pleuraux.

Les poumons ne présentent pas de nodules profonds. Adénopathies médiastinales discrètes.

HISTOLOGIE. — *Première biopsie* : ganglion axillaire droit (29 août 1930). — Image typique de lymphogranulomatose à sa période dite d'état. Eosinophiles en très grand nombre.

Deuxième biopsie : nodule cutané de la région pré-sternale (19 février 1931). — Dans le derme, on trouve, débordant jusque sur l'hypoderme, un nodule à centre complètement nécrotique, dont la périphérie s'infiltre irrégulièrement dans le tissu conjonctif voisin, et présente le polymorphisme cellulaire et la sclérose propre à la lymphogranulomatose.

Autopsie. — Dans les poumons, les nodules granulomateux sous-pleuraux sont particulièrement typiques. Leur richesse en cellules de Sternberg est

grande ; il n'existe pas autour d'eux de réaction appréciable du parenchyme pulmonaire en dehors d'une légère congestion. Les lésions *ganglionnaires* présentent l'image habituelle avec sclérose accentuée.

Au niveau du *rein*, le nodule lymphogranulomateux a une structure également typique. Il siège dans la zone médullaire et a détruit en ce point tous les éléments rénaux.

Les foyers lymphogranulomateux, au niveau de la *surrénale*, siègent dans la capsule conjonctive au voisinage des axes vasculaires.

La rate montre des nodules, bien délimités du parenchyme splénique avoisinant, riches en sclérose et présentant des plaques de dégénérescence amyloïde plus ou moins étendues.

Au niveau du *foie*, les lésions spécifiques n'existent que dans le lobe carré. Ainsi que leur aspect macroscopique permettait de le prévoir, il s'agit simplement d'un envahissement de l'organe par une masse ganglionnaire de voisinage. Le tissu granulomateux est nettement séparé du parenchyme hépatique par une cloison fibreuse et en aucun point on ne trouve d'infiltration portale.

Par contre, en dehors d'une légère congestion centro-lobulaire, on note une amylose hépatique extrêmement accentuée, presque diffuse, intéressant non seulement les parois vasculaires de certains espaces portes, mais aussi des portions entières de lobule hépatique dont il ne reste que de rares éléments cellulaires encore normaux.

OBSERVATION 7

Lymphogranulomatose médiastino-pulmonaire.

M. Pey..., vingt-cinq ans, a présenté, jusqu'en octobre 1929, une santé parfaite. Il exerçait la profession de manœuvre. Vers le 15 octobre, assez brusquement, il ressentit quelques frissons, un malaise général, fut pris de toux, d'expectoration, d'un point de côté droit et d'une température d'environ 38°. Depuis cette époque, la température persista, ainsi que les symptômes fonctionnels pulmonaires. En même temps, un prurit se fit extrêmement intense ; mais il existait déjà depuis fort longtemps. Le malade raconte en effet que, à l'âge de dix ans, alors qu'il allait encore à l'école, il se grattait déjà et que, pour cela, ses camarades l'appelaient le « galeux ». Cependant, ce prurit était tolérable, tandis que maintenant, il est devenu vraiment insupportable. Une fatigue générale intense est apparue, accompagnée d'amaigrissement et, en janvier 1930, il est hospitalisé à Longjumeau pendant trois semaines. A cette époque, aucun diagnostic certain ne fut posé et ce n'est que plus tard, au début de mai, qu'il entra à l'hôpital de Villeneuve-Saint-Georges, où l'on préleva un ganglion inguinal. Cette intervention semble n'avoir été faite, tout d'abord, que dans un but uniquement thérapeutique. Par la suite, d'autres ganglions apparurent dans les régions axillaires.

Une amélioration s'étant produite, le malade quitte l'hôpital, mais y rentre bientôt le 6 mai 1930. Un nouveau ganglion est prélevé, toujours dans la région inguinale et, examiné cette fois histologiquement (11 juin 1930), révèle alors des lésions assez caractéristiques de lymphogranulomatose. Deux cuti-réactions à la tuberculine se sont montrées négatives. Devant la persistance des symptômes pulmonaires qui n'avaient, pour ainsi dire, jamais rétrocedé depuis le mois d'octobre, le malade est adressé au Centre anticancéreux de Villejuif, où il arrive le 30 juin 1930.

On est immédiatement frappé par son amaigrissement, son teint pâle et surtout par des lésions de grattage, extrêmement nombreuses, réparties sur toute la surface du corps ; certaines d'entre elles sont récentes et recouvertes d'une croûte d'aspect sanguinolent ; d'autres, au contraire, sont plus anciennes, et révélées seulement par une cicatrice blanchâtre.

L'examen ne montre, en fait d'adénopathies périphériques, que quelques ganglions inguinaux bilatéraux, assez durs, mais cependant d'un volume très réduit, et qui ressemblent à une adénopathie banale. Au niveau du poumon, on trouve, du côté gauche, une matité des deux tiers inférieurs de l'hémi-thorax, accompagnée de sibilances et de ronchus diffus. Dans la région hilare, un souffle expiratoire s'étend jusque vers la base. L'examen est, par ailleurs, négatif. Le foie et la rate sont de volume normal ; le cœur est également normal ; cependant, le pouls est à 120 et la tension artérielle à 111/2-6 (Vaquez).

Un examen de sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine.....	80	%
Globules rouges.....	3.860.000	
blancs	12.400	
Polynucléaires neutrophiles.....	80,5	%
— éosinophiles.....	1,5	
— basophiles.....	0	
Lymphocytes.....	2	
Mononucléaires.....	9,5	
Monocytes.....	6,5	

En présence de ce tableau clinique, le diagnostic de lymphogranulomatose s'impose, encore qu'il manque les adénopathies périphériques habituelles en pareil cas. Il nous sera d'ailleurs impossible de le préciser cliniquement, en raison de l'évolution extrêmement rapide qui va survenir. Dès le lendemain de son hospitalisation, le malade est en effet plus affaibli, dans un état pré-comateux et il devient impossible de l'examiner d'une manière complète.

On peut cependant faire une radiographie qui montre une opacité de toute la région moyenne du poumon droit, avec intégrité relative du sommet et de la base. Du côté gauche, une ombre arrondie prolonge l'opacité hilare habituelle, jusque vers la partie moyenne du champ pulmonaire.

La mort survient le 3 juillet, dans un état de collapsus avec cyanose des extrémités.

AUTOPSIE. — Dans la *cavité péritonéale*, existent 50 centimètres cubes environ de liquide citrin. On ne trouve aucune formation nodulaire. Le tractus digestif apparaît normal.

La *rate* pèse 375 grammes ; de forme régulière, elle ne présente à la coupe qu'un aspect normal, sans aucune production « néoplasique ».

Le *foie* pèse 2330 grammes ; de coloration jaune brunâtre, il ne montre que des lésions de dégénérescence graisseuse.

Les *surrénales* et les *reins* ne présentent également aucune altération notable.

A l'ouverture des *cavités pleurales*, on constate quelques adhérences au niveau des sommets, et un épanchement de liquide citrin de 2 litres environ dans la plèvre gauche. La surface des plèvres est lisse.

Les *ganglions du hile pulmonaire et du médiastin* sont considérablement hypertrophiés ; ils forment une série de masses blanchâtres, dures, bien limitées.

Le *poumon* droit ne présente, dans ses lobes supérieur et inférieur, que des lésions d'œdème et de congestion d'apparence banale, mais son lobe moyen

est en totalité infiltré par une substance blanchâtre, extrêmement dure, nettement délimitée par les feuillets pleuraux de la scissure, et dans laquelle quelques zones jaunâtres d'aspect nécrotique ébauchent la formation de cavités. On a l'impression d'une lobite moyenne droite, de nature lymphogranulomateuse, accompagnée dans les autres lobes du poumon de lésions d'ordre banal.

L'examen du cœur, du système nerveux, ne montre aucune lésion macroscopiquement décelable.

HISTOLOGIE. — Aucune *biopsie* ne put être faite pendant le court séjour du malade dans le service. Il nous fut cependant possible d'avoir le résultat de l'examen histologique du ganglion inguinal prélevé à Villeneuve-Saint-Georges. Celui-ci ne montrait pas de lésions absolument caractéristiques de lymphogranulomatoïse ; les cellules de Sternberg, en particulier, faisaient défaut. Cependant, le polymorphisme cellulaire rendait le diagnostic de maladie de Hodgkin infiniment probable.

Autopsie. — La *peau* ne présente, au niveau des lésions de grattage, qu'une sclérose marquée du derme, avec une infiltration inflammatoire banale, sans aucune altération spécifique.

La plupart des *ganglions lymphatiques* montrent des lésions riches en cellules de Sternberg, entourées de nombreux éosinophiles. Dans le mésentère, certains ganglions très petits, du volume d'une chevrotine, situés au voisinage de ganglions plus volumineux et manifestement lymphogranulomateux, permettent d'étudier les lésions de début de l'affection. Leur structure est assez bien conservée. La capsule périphérique, la zone corticale avec ses follicules, la zone médullaire et ses nombreux sinus se reconnaissent aisément. Certaines plages même ne révèlent aucune altération appréciable ; d'autres, au contraire, laissent voir quelques modifications, légères à la vérité, mais qui nous semblent d'une importance toute particulière.

L'endothélium de leur sinus est en prolifération active au point d'en remplir presque totalement la lumière ; il est constitué par des éléments à corps protoplasmique important, de forme souvent étoilée, dont les prolongements s'anastomosent avec ceux des éléments voisins. Le noyau est assez petit, clair et toujours régulier. C'est là un aspect banal « épithélioïde » que l'on rencontre dans de nombreuses inflammations ganglionnaires sub-aiguës.

Au voisinage de ces sinus, et particulièrement dans la corticale, la pulpe ganglionnaire est, elle aussi, altérée. Si l'on y devine encore la place occupée par certains follicules, la plupart de ceux-ci se sont confondus avec le tissu lymphoïde avoisinant, et il en résulte une grande uniformité d'aspect. Les lymphocytes sont les éléments cellulaires les plus nombreux, mais à côté d'eux, on remarque de rares plasmocytes, quelques polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles et surtout des cellules plus volumineuses, semblables à celles qui encombre les sinus et qui appartiennent manifestement à l'armature réticulaire de l'organe. Les capillaires sanguins sont très apparents. Leur endothélium est turgescent et leur lumière remplie d'hématies.

Sans que l'on puisse affirmer, d'une manière absolue, la nature lymphogranulomateuse de ces lésions qui ressemblent à celles d'une adénite banale subaiguë, il semble légitime toutefois de les attribuer à la lymphogranulomatoïse en raison de leur voisinage avec des lésions manifestement spécifiques.

La *rate* ne présente aucune altération typique ; on y trouve cependant une hyperplasie diffuse des éléments réticulo-endothéliaux, mais sans modification vers la cellule de Sternberg.

Le foie est atteint d'une dégénérescence graisseuse, avec légère congestion centro-lobulaire.

Les *surrénales* ont une zone corticale dans laquelle de petites infiltrations leucocytaires se rencontrent en de nombreux points et qui paraissent être de nature lymphogranulomateuse, encore qu'aucun élément spécifique ne permette de l'affirmer.

Les *reins* sont simplement congestifs.

Les *poumons* présentent des altérations variables.

A gauche, il s'agit simplement de lésions congestives et œdémateuses, sans aucun caractère particulier.

A droite, dans le lobe moyen, l'infiltration blanchâtre correspond à des lésions lymphogranulomateuses massives dont la spécificité histologique ne fait aucun doute : dans un tissu de sclérose, les cellules de Sternberg sont nombreuses, entourées d'éléments cellulaires variés, parmi lesquels on retrouve plusieurs éosinophiles.

En certains points, les altérations se voient à un degré moins avancé, des plages alvéolaires sont à peu près libres de tout exsudat ; c'est au niveau des bronches que l'on retrouve les lésions spécifiques. L'infiltration de la paroi bronchique est alors complète ; les fibres musculaires lisses y ont disparu et l'épithélium cylindrique, bien conservé, repose directement sur le granulome. A la périphérie de cette infiltration, certains alvéoles ont leur paroi épaissie et leur épithélium a pris une forme cubique.

Sur les coupes, prélevées à cheval sur la scissure inter-lobaire, que ce soit au niveau du lobe supérieur ou du lobe inférieur, cependant macroscopiquement intacts, on voit des formations nodulaires, de diamètre assez petit, nettement localisées au niveau d'un axe broncho-vasculaire, constituées par un granulome très typique, avec sclérose assez intense du stroma et réaction d'alvéolite adénomateuse. Un peu plus loin, il semble que l'on puisse surprendre le début même du processus lymphogranulomateux dans le poumon ; le parenchyme est normal ; seul l'atmosphère péri-broncho-vasculaire est épaissi ; il est infiltré de quelques leucocytes de types variés et de cellules plus volumineuses qui n'ont pas encore la morphologie de la cellule de Sternberg, mais dont la nature histocytaire ne paraît pas faire de doute.

Les plages d'alvéolite fibrineuse à tendance scléreuse sont assez rares. Cependant, on en rencontre quelques-unes au voisinage de certains nodules.

On serait tenté d'interpréter ce cas comme une lymphogranulomatose pulmonaire primitive, en raison de la précocité des symptômes fonctionnels respiratoires et de l'aspect macroscopique des lésions qui montrent une lobite moyenne droite. Cependant, l'existence d'adénopathies médiastinales volumineuses ne permet pas d'accepter cette conception en raison de la rareté, sinon même de la non existence, de ces localisations primitives au niveau du poumon.

OBSERVATION 8

Lymphogranulomatose et tuberculose à localisations ganglionnaires et viscérales multiples.

M. Del..., cinquante-trois ans, est adressé au Centre anticancéreux de Villejuif, le 26 mai 1930, venant de l'hôpital de Lisieux.

Le début de sa maladie est assez récent. Jusqu'en septembre 1929, il put exercer normalement son métier de cultivateur. A cette époque, apparaissent

de petites nodosités dans les régions sous-angulo-maxillaires et sous-mastoïdiennes. Ce sont de petits ganglions, non douloureux, d'allure banale, « comme ceux qu'ont beaucoup d'enfants », et qui ne l'empêchent en rien de travailler.

En décembre, ces adénopathies ont augmenté de volume; les jambes se mettent à enfler et le malade est obligé de cesser complètement ses occupations. Il se décide alors à aller consulter à l'hôpital de Lisieux, où il finit par être hospitalisé le 5 février 1930. C'est à ce moment seulement qu'apparut un prurit généralisé et une dyspnée tout d'abord assez discrète.

Peu à peu, les adénopathies se sont étendues. Des deux côtés, les chaînes carotidiennes et les ganglions sus-claviculaires et axillaires se sont tuméfiés. Il en est résulté la formation d'un véritable collier qui s'étend d'une oreille à l'autre et qui est constitué par une série de nodosités, généralement adhérentes les unes aux autres, dures, non douloureuses et dont certaines atteignent le volume d'un œuf de pigeon.

Lorsque nous l'examinons, nous pouvons constater l'existence d'adénopathies périphériques absolument généralisées. Aucun territoire ganglionnaire n'est en effet indemne; non seulement les régions cervicales, sus-claviculaires, axillaires et inguinales sont occupées par des masses plus ou moins volumineuses, mais on note également des ganglions de volume variable, au niveau de la nuque, dans les régions parotidiennes, au niveau du sillon delto-pectoral, et au niveau de l'épitrochlée.

Les membres supérieurs sont œdématiés et il semble que le volume des adénopathies axillaires soit la cause de cette tuméfaction. Il existe cependant un œdème des membres inférieurs qui, par contre, n'est pas expliqué par le volume des ganglions inguinaux.

Le foie et la rate sont normaux.

Au niveau des poumons, on entend quelques râles diffus de bronchite et il existe une sub-matité avec obscurité respiratoire sur trois travers de doigt environ au niveau de la base gauche.

Les urines sont troubles et montrent, à l'examen du culot de centrifugation, des polynucléaires très abondants, sans microbes visibles. La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

L'urée sanguine est de 0 gr. 35 par litre. Il ne fut pas possible d'explorer l'élimination des chlorures. Le 27 mai, un examen de sang donne :

Hémoglobine.....	90	%
Globules rouges.....	4.370.000	
— blancs.....	27.200	
Polynucléaires neutrophiles.....	86,2	%
— éosinophiles.....	1,4	
— basophiles.....	0,4	
Lymphocytes.....	0,6	
Mononucléaires.....	4,2	
Monocytes.....	7,2	

Le 28 mai, sans attendre le résultat d'une biopsie, on commence la radiothérapie. Celle-ci fut prévue pour un certain nombre de champs axillaires, cervicaux, médiastinaux et inguinaux. Elle eut lieu à peu près tous les jours, par dose de 1000 R., avec une filtration de 1/2 millimètre de cuivre + 2 millimètres d'aluminium, à une distance de 40 centimètres.

A mesure que le traitement s'avavançait, on n'observait, dans l'état général ou local du malade, aucune amélioration particulière. La température, qui était apparue dès le troisième jour de l'hospitalisation, et se maintenait entre 38°

et 39°, n'avait aucune tendance à rétrocéder. Les adénopathies, tout au moins celles qui purent être irradiées d'une façon suffisante, ne subirent qu'une diminution de volume peu appréciable.

Le 25 juin, survint de la diarrhée; le malade était dans un état presque comateux, et l'on dut cesser tout traitement.

Pendant cette évolution, les œdèmes persistèrent. Le taux de l'urée sanguine, vérifié le 24 juin, fut encore de 0 gr. 35, et l'urine ne contient ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires.

La mort se produisit le 29 juin, dans le coma, sans qu'il fût possible d'attribuer à cette évolution une cause nettement définie.

AUTOPSIE. — *Cavité péritonéale.* — 3 litres environ de liquide citrin. Aucune formation anormale.

Au niveau de l'intestin, il existe quelques ulcérations tuberculeuses typiques, particulièrement nombreuses sur la fin de l'iléon et le cæcum. La cadavérisation très avancée n'a pas permis d'en prélever pour examen histologique. Les autres segments du tube digestif ne présentent aucune lésion particulière.

La rate pèse 190 grammes; sa surface est lisse et elle laisse voir à la coupe un grand nombre de nodosités légèrement saillantes, jaunâtres, de consistance dure, uniformément répandues sur toute son étendue.

Le foie pèse 1550 grammes; il est d'une forme régulière, et c'est seulement la coupe qui révèle l'existence, au milieu d'un parenchyme de coloration normale, de quelques granulations blanchâtres.

Les ganglions des différents secteurs périphériques ou profonds sont hypertrophiés; ils sont de coloration jaunâtre, avec de petites plages de nécrose et des travées scléreuses qui les morcellent de part en part.

Les surrénales ont quelques petites granulations blanchâtres dans leur corticale.

Le rein gauche pèse 210 grammes; son parenchyme est creusé de multiples cavernes, à parois anfractueuses, dont l'aspect est celui d'une tuberculose rénale. Le bassinet et l'uretère ont une paroi épaissie et dure.

Le rein droit pèse 250 grammes; sa décortication est facile et on ne trouve à son intérieur aucune formation anormale.

La vessie présente de multiples ulcérations typiques de tuberculose.

La prostate est dure avec quelques plages d'aspect caséux.

Les testicules sont normaux; mais au niveau des deux épидидymes, on remarque plusieurs nodules également caséux.

A l'ouverture des cavités pleurales, il s'écoule, du côté gauche, environ 3 litres de liquide citrin, tandis que, du côté droit, la symphyse est presque totale.

Les deux poumons présentent des noyaux blanchâtres, de consistance relativement ferme, de dimensions différentes, alternant avec des noyaux jaunâtres, d'aspect grenu, de dimensions plus petites, situés principalement au niveau des hiles, dans un diamètre de 6 centimètres.

Macroscopiquement, l'on peut soupçonner la coexistence de lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses.

Le péricarde est épaissi au niveau de sa partie supérieure et antérieure.

Le cœur est normal, ainsi que l'aorte, le corps thyroïde et le système nerveux.

HISTOLOGIE. — *Biopsie* d'une masse axillaire gauche (28 mai 1930). — L'ordination folliculaire du ganglion est complètement disparue; sa surface de section est cloisonnée par des travées fibreuses qui encerclent des nodules

formés d'élément très polymorphes : cellules réticulaires hyperplasiées, très nombreuses cellules de Sternberg, volumineuses et souvent multinucléées, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

En un point de la préparation, existe un amas de follicules dont la structure tuberculeuse paraît indubitable. Ils ont, en effet, un centre caséux entouré de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de Langhans. En dehors, ce granulome tuberculeux se continue insensiblement par le granulome lymphogranulomateux.

Les colorations par la méthode de Zielh ne montrent la présence d'aucun bacille de Koch. Des inoculations de ce ganglion à 3 cobayes sont restées négatives.

Autopsie. — L'examen histologique des très nombreux fragments prélevés à l'autopsie permet de confirmer ce que la biopsie du ganglion axillaire avait déjà montré, c'est-à-dire la coexistence, dans de nombreux organes, de lésions lymphogranulomateuses et de lésions tuberculeuses.

Les ganglions médiastinaux et lombo-aortiques sont uniquement lymphogranulomateux; leur richesse en cellules de Sternberg monstrueuses est particulièrement grande.

La rate est légèrement cardiaque dans les parties de son tissu qui sont respectées. Par ailleurs, elle est émaillée d'une multitude de nodules dont les uns sont constitués par des follicules tuberculeux giganto-cellulaires, à tendance scléreuse, histologiquement caractéristiques; les autres, qui sont parfois immédiatement juxtaposés aux premiers, sont formés d'un tissu granulomateux non moins spécifique et très riche en cellules de Sternberg, de type surtout mégacaryocytaire.

Le foie est congestionné dans ses zones centro-lobulaires. Certaines zones montrent des follicules tuberculeux typiques; à côté d'eux, on rencontre parfois une infiltration lymphocytaire, dont il est difficile de préciser la nature.

Le pancréas est atteint de sclérose péri-lobulaire sans infiltrations inflammatoires actives.

Les surrénales sont sclérosées.

Le rein gauche montre des lésions de tuberculose cavitaires ou caséuses sans aucune association de lymphogranulomatose.

Le rein droit est légèrement cardiaque et présente une sclérose surtout péri-vasculaire.

L'uretère, la vessie, la prostate, les épидидymes, laissent voir de très nombreuses formations tuberculeuses fréquemment caséifiées. Les testicules sont normaux, à l'exception de petites zones arrondies envahies par de la sclérose.

Sur les deux poumons, on rencontre des lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses. Celles-ci sont les plus étendues; il est souvent difficile de leur reconnaître une topographie précise. Elles constituent des nodules très scléreux, riches en cellules de différents types. Les lésions tuberculeuses paraissent, au contraire, de date plus récente; elles sont constituées uniquement par des aspects de type folliculaire épithélio- et giganto-cellulaire, dans lesquels la sclérose est relativement modérée. Il semblerait donc que cette atteinte bacillaire soit assez récente et en tout cas postérieure à celle de la lymphogranulomatose. Dans une coupe seulement, tuberculose et lymphogranulomatose voisinent, sans d'ailleurs qu'il y ait de rapports intimes entre les deux types de lésions, chacun d'eux restant bien délimité et distinct de ses voisins.

Le *péricarde* ne présente aucune altération spécifique; il y faut noter cependant une plage formée de cellules xanthomateuses.

Le *myocarde* est normal.

Le *corps thyroïde* se fait remarquer par l'inégalité de ses vésicules et de la répartition de sa colloïde. Ses travées conjonctives sont légèrement sclérosées et le siège d'une infiltration lymphocytaire banale.

OBSERVATION 9

Lymphogranulomatose polyganglionnaire terminée par un syndrome pulmonaire aigu.

M^{lle} Lai..., vingt-trois ans, vient consulter le 24 juin 1931, au Centre anticancéreux de Villejuif, pour des adénopathies multiples accompagnées de fièvre et d'une atteinte très marquée de l'état général. Les premiers troubles remontent à 1928. Ils consistèrent d'abord en un petit ganglion sus-claviculaire gauche, suivi bientôt d'une atteinte de toute la chaîne carotidienne de ce côté. En même temps, apparut de l'amaigrissement, de l'asthénie et des poussées vespérales de température. On pensa à une tuberculose, et la malade fut envoyée, au cours de l'été de l'année 1928, pendant deux mois, à Berck. Il ne se produisit aucune amélioration et même des ganglions apparurent dans la région axillaire droite et dans la région sous-mentale.

Le docteur Solomon est alors consulté et ordonne une série de 12 séances de rayons X qui produisirent une amélioration nette. Les adénopathies disparurent et l'état général devint meilleur, à tel point que la malade put reprendre son travail en juin 1930. Elle resta cliniquement guérie jusqu'en mars 1931. A ce moment, les adénopathies réapparurent, accompagnées cette fois d'un nouveau symptôme: prurit généralisé extrêmement pénible. Dix nouvelles séances de radiothérapie furent alors pratiquées, mais sans amener une amélioration aussi nette que la première fois.

En mai 1931, la température devint anormale. Il apparut des ganglions axillaires gauches; l'asthénie devint profonde et s'accompagna d'un amaigrissement de 7 kilos. Par contre, le prurit disparut complètement.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade très amaigrie, à muqueuses décolorées; l'appétit est disparu, la toux est fréquente et survient généralement sous forme de quintes émetisantes, qui gênent considérablement l'alimentation.

Les adénopathies sont multiples; elles siègent dans les deux régions cervicales, dans les deux régions axillaires et sont constituées par des ganglions durs, indolores, entourés de péri-adénite; dans l'aisselle gauche, en particulier, il existe une masse grosse comme une mandarine, qui paraît à peu près fixée sur le gril costal.

L'examen clinique des poumons est négatif, mais une radiographie montre l'existence d'adénopathies hilaires bilatérales. Le foie déborde les fausses côtes de un travers de doigt, la rate n'est pas percevable.

Bien que le diagnostic de lymphogranulomatose soit certain, on fait, le 29 juin 1931, une biopsie dans la région axillaire gauche, qui permet de le confirmer d'une manière absolue.

Un examen de sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine.....	90	%
Globules rouges.....	4.150.000	
— blancs.....	15.800	
Polynucléaires neutrophiles.....	88,5	%
— éosinophiles.....	1,5	
— basophiles.....	0	
Lymphocytes.....	1	
Mononucléaires.....	5	
Monocytes.....	4	

Jusqu'au 28 juin, la température reste élevée, elle atteint 39° environ tous les soirs. En raison de la localisation prédominante des adénopathies au niveau des régions axillaire et pectorale gauches, et pour éviter à la malade la fatigue d'un traitement radiothérapique, on lui fait, du 30 juin au 6 juillet, une application de radium aux doses suivantes : 5 foyers de 10 milligrammes Ra à 3 centimètres, soit, en tout, 12.200 milligrammes-heure.

L'action de ce traitement sur le volume des ganglions se manifeste rapidement. Par contre, la température reste encore aux environs de 39° jusqu'au 7 juillet ; à partir de ce moment, elle descend progressivement et, le 12 juillet, la malade est complètement apyrétique. On décide alors de compléter le traitement par des applications de rayons X. Du 21 juillet au 14 août, elle reçoit ainsi, en 5 secteurs, sur les régions axillaire droite, médiastinales antérieure et postérieure, splénique et lombo-aortique, un total de 20.000 R. Solomon, avec une infiltration de 1 mm. Cu + 2 mm. Al, et à une distance focale de 40 centimètres. Ce traitement est fort bien supporté et la malade va rester apyrétique jusqu'au bout. Cependant l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine montre que l'amélioration n'a pas été aussi complète qu'on aurait pu le croire.

En effet, le 3 juillet, en pleine période fébrile, cette cuti-réaction était négative. Le 16 juillet, en période d'apyrexie complète, elle était devenue positive. En raison de l'amélioration clinique considérable produite par la radiothérapie, nous aurions cru qu'elle le serait restée, au moins pendant un certain temps. Or, le 11 août, elle était à nouveau complètement négative.

Le 14 août, la malade quitte le service, ses adénopathies ayant presque totalement disparu.

Elle revient le 20 août, indiquant l'apparition, au niveau du sillon rétro-auriculaire gauche, d'une petite ulcération à bords surélevés, longue de 1 centimètre environ, complètement indolore. A côté de cette ulcération, on sent dans la profondeur un petit ganglion pré-mastoïdien.

Une biopsie, pratiquée sur l'ulcération, montre qu'il s'agit d'une lésion lymphogranulomateuse. Aussi fait-on une série de rayons X sur cette région, en un champ de 4000 R. La cicatrisation se produit rapidement et la malade, revue le 15 septembre, présente un état général excellent. Il ne persiste plus d'adénopathie ; elle a repris son travail de sténo-dactylo. Cette amélioration ne va pas durer longtemps.

Au début d'octobre, la malade vient à nouveau consulter, parce qu'elle fait un peu de température depuis quelques jours, qu'elle tousse et qu'elle est légèrement dyspnéique. Une radiographie pulmonaire montre l'existence d'une ombre para-hilaire gauche, qui en dedans se confond avec le bord cardiaque, et présente en dehors une limite arrondie, floue, mal délimitée du parenchyme pulmonaire voisin.

Ce n'est que le 16 octobre que la malade peut rentrer dans le service pour

traitement. En deux semaines, son état général a fléchi d'une manière inquiétante : fatigue très accusée, pâleur. L'examen des poumons montre simplement des frottements pleuraux accompagnés de quelques sous-crépitations à la base gauche. Sur une nouvelle radiographie, l'image para-hilaire gauche a augmenté nettement d'étendue. Confirmant cette reprise des symptômes, un examen de sang montre :

Hémoglobine.....	90	%
Globules rouges.....	4.900.000	
— blanches.....	13.800	
Polynucléaires neutrophiles.....	91,5	%
— éosinophiles.....	0,5	
— basophiles.....	0	
Lymphocytes.....	0	
Mononucléaires.....	4	
Monocytes.....	3	
Myélocytes neutrophiles	1	

Le 19 octobre, on institue un traitement radiothérapique qui devait être pratiqué en 4 secteurs thoraciques, 2 antérieurs et 2 postérieurs. Ce traitement ne peut être fait que d'une façon très incomplète et on doit même le cesser complètement le 30 octobre, en raison de l'état général de plus en plus déficient et d'une température très élevée. En effet, la malade, qui se tenait à son entrée aux environs de 39°, présente, vers le 30 octobre, une ascension thermique encore plus marquée vers 40°, et on note alors l'existence d'un épanchement pleural gauche : matité absolue de tout l'hémi-thorax, avec abolition des vibrations à la partie inférieure, mais vibrations exagérées à la partie supérieure. Sous la clavicle, on entend un souffle tubaire, alors que partout ailleurs règne de l'obscurité. On a l'impression qu'il existe non seulement un épanchement, mais également, au-dessous de lui, une masse pulmonaire importante. La radiographie ne peut d'ailleurs plus donner de renseignements, car, les deux ombres se surajoutant, elle ne révèle qu'une opacité totale de l'hémi-thorax gauche. La ponction évacuatrice ne permet que de retirer 300 centimètres cubes d'un liquide citrin contenant des lymphocytes et des polynucléaires, à partie à peu près égale.

Cette thoracenthèse n'améliore en rien les phénomènes dyspnéiques. Le 31 octobre, on essaie à nouveau de la pratiquer. Mais on ne peut retirer que quelques centimètres cubes de liquide et l'on a l'impression que les symptômes thoraciques gauches sont maintenant dus principalement aux lésions pulmonaires. L'espace de Traube est d'ailleurs sonore et, à la radioscopie, il n'existe aucune déviation du médiastin. L'examen de la région épigastrique révèle l'apparition d'une masse profonde, dure, du volume d'une mandarine.

Le 4 novembre, la malade est de plus en plus dyspnéique; sa température reste entre 39° et 40°; elle tousse et a quelques crachats sanglants. Cette expectoration a été la seule qui soit apparue dans l'évolution de la maladie.

La mort se produit le 5 novembre, dans une asphyxie progressive.

Notons que, durant toute cette dernière période d'évolution, les cuti-réactions faites chez la malade se sont toujours montrées négatives.

AUTOPSIE. — Cavité péritonéale : pas de liquide, les deux feuillets sont lisses, brillants et transparents. Rien à signaler sur le tractus digestif. Pas de ganglions mésentériques.

Il existe seulement une masse de *ganglions* dans la région cœliaque. La *rate*

pèse 125 grammes; elle est de forme régulière, de coloration brun foncé à la coupe et révèle quelques noyaux blanchâtres, saillants, dont les plus gros sont de la taille d'une lentille.

Le *foie* pèse 1180 grammes. Il présente une discrète dégénérescence graisseuse, mais aucune lésion spécifique visible.

Les *reins* pèsent, le gauche : 125 grammes, le droit : 135. Ils paraissent normaux.

Les *capsules surrénales* ont leur forme et leur volume habituels.

Dans la *cavité pleurale gauche*, on trouve environ 100 centimètres cubes d'un liquide légèrement hémorragique, sans aucun nodule granulomateux sur les feuillets pleuraux.

Mais ce sont les *poumons* qui présentent les lésions les plus importantes. On voit à leur surface un certain nombre de taches de bougie qui soulèvent la plèvre viscérale. Le poumon *droit* présente un lobe supérieur de consistance ferme. A la coupe, l'extrême sommet, les lobes moyen et inférieur ne montrent que des lésions d'œdème et de congestion passive. Par contre, toute la partie inférieure du lobe supérieur présente une coloration blanc grisâtre, avec densification appréciable du parenchyme. Les bronches sont généralement oblitérées par de petits bouchons jaunâtres qui paraissent de nature fibrineuse.

Le poumon gauche présente une masse d'aspect « tumoral » blanc jaunâtre, très dure, qui siège dans la région hilare et s'étend sur les deux lobes, surtout sur le lobe supérieur qui est presque complètement envahi. A la périphérie de cette masse, sa consistance est plus molle et elle se confond peu à peu dans le parenchyme pulmonaire voisin.

Les bronches, dilatées, contiennent les mêmes bouchons jaunâtres que celles du côté opposé.

Le *péricarde pariétal* présente un certain nombre de petits nodules.

Le *cœur* pèse 280 grammes. Son muscle est pâle; il n'existe aucune lésion valvulaire.

A la partie inférieure de la *trachée* et au niveau de la bifurcation bronchique, il existe de multiples ganglions dont les plus gros atteignent le volume d'une noix.

L'autopsie du système nerveux n'a pas été faite.

HISTOLOGIE. — *Première biopsie* : ganglion axillaire gauche (29 juin 1931). — Disparition de la structure ganglionnaire, sclérose de la capsule, cloisonnement fibreux incomplet de la masse ganglionnaire. La majeure partie du tissu est formée de nappes nécrotiques entourées d'un tissu très polymorphe où abondent de volumineuses cellules à noyaux monstrueux, souvent multiples, parfois en mitose. Les polynucléaires neutrophiles sont très nombreux et il existe quelques éosinophiles.

Deuxième biopsie : ulcération cutanée sous-auriculaire (4 septembre 1931). — Au voisinage de l'ulcération, l'épithélium malpighien est intact. Dans le derme, on trouve une infiltration d'éléments cellulaires, irréguliers, à noyaux souvent monstrueux, accompagnés de très peu d'éléments leucocytaires. S'il n'existait pas la notion d'une lymphogranulomatose antérieurement vérifiée, on serait tenté de penser à l'existence d'une tumeur maligne, peut-être épithéliale. Cependant, en certains points, on finit par découvrir des aspects suffisamment caractéristiques.

Autopsie. — Les lésions *ganglionnaires* et *spléniques* présentent les caractères habituels de toute lymphogranulomatose. Il semble qu'au niveau de

la rate, on se trouve en présence de lésions de « type métastatique ». Il faut noter la richesse toute particulière du granulome en cellules de Sternberg, souvent très monstrueuses.

Les viscères abdominaux ne montrent que des lésions congestives sans intérêt particulier.

C'est essentiellement l'étude des *poumons* qui va retenir notre attention.

Dans le *poumon gauche*, au niveau de la région hilare, le tissu pulmonaire a presque complètement disparu et il est remplacé par un tissu fibreux dans lequel cellules de Sternberg et leucocytes sont extrêmement nombreux. Les grosses bronches ont une paroi entièrement infiltrée par le granulome. Dans les régions périphériques, la structure pulmonaire est mieux reconnaissable. Les infiltrats spécifiques sont toujours abondants au niveau des pédicules broncho-vasculaires, mais autour d'eux la trame pulmonaire est conservée, encore que très épaissie. Nombre de cavités alvéolaires sont obturées par un tissu fibroblastique plus ou moins riche en éléments granulomateux.

Le *poumon droit* présente des altérations d'interprétation plus délicate. Si l'on retrouve dans la paroi de certaines bronches, ou au voisinage de certains pédicules vasculaires, des infiltrations granulomateuses typiques, ou même des images d'« embolies » vasculaires lymphatiques, la presque totalité du lobe supérieur est constituée par des plages assez uniformes d'une alvéolite essentiellement fibrineuse, pauvre en éléments cellulaires. Ceux-ci consistent en deux ou trois grandes cellules dont l'origine, aux dépens de la cellule alvéolaire, paraît évidente. En certains points, des contenus alvéolaires se nécrosent et l'image obtenue est un peu celle d'une broncho-pneumonie tuberculeuse. Mais, par ailleurs, on assiste à une transformation fibreuse *in situ*, de l'exsudat fibrineux, en même temps que certains éléments cellulaires viennent l'envahir, éléments qui ressemblent à ceux que nous avons vus tout à l'heure, mais qui prennent de plus en plus une morphologie de cellules de Sternberg. En aucun point de ces plages alvéolaires, il n'existe de tissu granulomateux nettement constitué. Cependant, l'allure très particulière de l'alvéolite, son évolution vers la sclérose, l'apparition de cellules irrégulières permettent de rattacher à coup sûr à la lymphogranulomatose le processus qui aurait pu en imposer pour une broncho-pneumonie banale.

Dans le lobe moyen, l'on peut d'ailleurs faire, semble-t-il, la distinction entre l'alvéolite granulomateuse et une alvéolite inflammatoire banale. On y remarque, en effet, des bronches qui sont remplies de pus et entourées d'alvéoles atteints d'alvéolite purulente. Autour de ces foyers, des hémorragies se sont produites qui expliquent sans doute l'expectoration terminale hémoptoïque. Ces lésions sont très nettement différentes de celles du lobe supérieur.

Les colorations de bacille de Koch sont restées complètement négatives.

OBSERVATION 10

Lymphogranulomatose poly-ganglionnaire, avec localisations pulmonaires, à évolution chronique.

M. Bar..., actuellement âgé de quarante-deux ans, est venu consulter pour la première fois au Centre anticancéreux de Villejuif, le 19 septembre 1928.

Au cours de l'année 1924, — il y a par conséquent huit ans, — apparaît une asthénie de plus en plus accentuée. Ce n'est qu'en 1926 que surviennent des adénopathies sus-claviculaires gauches qui forment bientôt une masse du

volume d'une orange dépassant en dedans, au niveau du creux sus-sternal, la ligne médiane; en même temps, il existe de l'insomnie et des douleurs dans la jambe et dans le bras gauches.

L'évolution de ces différents symptômes s'est faite très lentement et le malade ne s'en inquiète surtout que depuis le mois de mai 1928. Ils s'accompagnent, en effet, d'un amaigrissement de plus en plus marqué (5 kilos), d'anorexie et de crises de toux coqueluchoïde provoquant parfois des vomissements.

En septembre 1928, on constate une adénopathie sus-claviculaire et cervicale gauche constituée par une agglomération de plusieurs masses du volume d'une très grosse orange. D'autres ganglions, plus petits, ne dépassant pas le volume d'une noix, se trouvent dans les deux régions axillaires et dans les régions inguinales. Une radiographie montre un élargissement considérable du médiastin dans sa partie supérieure, avec une tuméfaction juxta-hilaire gauche. La rate est percutable, le foie ne paraît pas augmenté de volume.

Un examen de sang (docteur Peyre) montre :

Hémoglobine.....	13 gr. ‰
Globules rouges.....	5.200.000
— blancs.....	25.000
Polynucléaires neutrophiles.....	90 %
— éosinophiles.....	1
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	2
Mononucléaires.....	4
Monocytes.....	3

Le 9 octobre, le malade rentre dans le service. On pratique une biopsie au niveau d'un ganglion sus-claviculaire gauche, qui confirme le diagnostic de lymphogranulomatose.

La radiothérapie est commencée le 11 octobre. Par 7 champs, cervicaux, axillaires, médiastinaux, le malade reçoit, jusqu'au 21 novembre, une dose totale de 21.000 R. Solomon, filtrés par $1/2 \text{ Cu} + 2 \text{ Al}$, à une distance de 40 centimètres.

Dès le début de ce traitement, l'amélioration devient manifeste : l'appétit et les forces sont meilleures; la toux coqueluchoïde, les sueurs nocturnes, les phénomènes douloureux disparaissent progressivement. Le 31 octobre, une numération globulaire (docteur Peyre) donne :

Hémoglobine.....	13 gr. ‰
Globules rouges.....	4.000.000
— blancs.....	3.000
Polynucléaires neutrophiles.....	86
— éosinophiles.....	2
Lymphocytes.....	6
Mononucléaires.....	6

Le 11 novembre, l'état du malade est le suivant :

La tumeur cervicale gauche s'est aplatie et lobulée. Dans les régions axillaires et inguinales, les nodules ne sont plus que gros comme des pois. La rate, qui n'a jamais été irradiée, a manifestement rétrogradé; elle n'est plus percutable que sur deux travers de doigt. L'examen des autres appareils ne montre rien d'anormal. La tension artérielle est de 11-6.

Du 20 novembre au 14 décembre, le malade reçoit des injections quotidiennes de liposplénine.

En raison de la persistance de l'adénopathie sus-claviculaire gauche et de l'apparition de quelques ganglions cervicaux du côté droit, on complète la radiothérapie par 2 champs de 3000 R chacun, sur ces deux régions, du 20 au 27 décembre 1928. Le malade quitte alors le service le 29 décembre, dans un état général satisfaisant, et porteur d'adénopathies extrêmement réduites.

Il revient consulter le 10 avril 1929, se plaignant de douleurs dans le bras droit. Cependant, les adénopathies sont réduites au minimum ; on ne trouve qu'un petit nodule dans la région juxta-thyroïdienne droite et un autre dans l'aisselle droite. Une formule sanguine donne :

Globules rouges.....	4.200.000
— blancs.....	18.000
Polynucléaires neutrophiles.....	85
— éosinophiles.....	1
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	0
Mononucléaires.....	12
Monocytes.....	2

Du 19 au 30 avril, il reçoit à nouveau, en deux champs sus-claviculaires droit et gauche, 8000 R., filtrés par 1 mm. de Cu + 2 Al, à 40 centimètres.

Le 3 mai, il sort du service. On ne note plus de ganglions perceptibles, et la radiographie montre que la masse médiastinale est réduite à une petite tuméfaction dans la région aortique.

L'état général va rester excellent et le malade ne revient pas jusqu'en décembre. Il doit alors être encore une fois hospitalisé pour une masse survenue dans la région sous-claviculaire gauche, difficilement mobilisable sur les plans profonds, et présentant 7 centimètres de large environ, sur 5 de haut. Elle est absolument indolore. Par ailleurs, on note, dans la région cervicale gauche, une série de petits ganglions et un ganglion axillaire gauche de consistance plutôt molle.

D'autre part, le malade se plaint de douleurs dans les membres inférieurs et d'une fatigue très marquée à la marche. L'examen de la colonne vertébrale et celui de la motilité et de la sensibilité des membres inférieurs, ne montrent aucun signe anormal. Une radiographie de la colonne dorso-lombaire ne permet pas non plus de voir de lésions osseuses.

Le 16 décembre, on entreprend une nouvelle radiothérapie en 5 champs : sus-claviculaire gauche, sous-claviculaire gauche, axillaire gauche, puis inguinaux droit et gauche. Il reçoit, jusqu'au 21 janvier 1930, 20.000 R. avec filtre : 1 mm. Cu + 2 Al, à une distance de 30 centimètres.

Entre temps, le 26 décembre, on pratique une biopsie d'un ganglion axillaire gauche et d'un ganglion inguinal.

Concurremment avec le traitement précédent, on irradie la rate, qui reçoit en tout 2 secteurs de 5000 R. De même, pour compléter l'action de la radiothérapie sur les régions sus et sous-claviculaires droites, où de nouveaux ganglions étaient apparus, on pratique, du 16 au 23 janvier 1930, une application de radium : un foyer de 40 milligrammes à une distance de 4 centimètres, soit au total 6720 milligrammes-heure. Le malade quitte le service le 25 janvier, ne présentant plus que des adénopathies d'un volume presque négligeable.

Le 13 mars 1930, il revient à nouveau. Son état général est bon ; cependant, il ressent quelques algies dans la moitié droite du thorax et surtout une toux est apparue, survenant presque uniquement le soir, au moment du coucher ;

elle consiste en quintes qui se répètent parfois pendant une heure et finissent par provoquer des vomissements.

Les régions ganglionnaires périphériques sont explorées et c'est à peine si l'on peut découvrir, dans la région sus-claviculaire gauche et dans l'aisselle droite, de petits ganglions du volume d'un noyau de cerise. La masse sous-claviculaire gauche a complètement disparu.

Au niveau des poumons, on constate une sub-matité dans l'espace inter-scapulo-vertébral droit, sans signes d'auscultation appréciables. Une radiographie montre, en effet, que la région hilaire droite est occupée par une masse du volume d'une petite mandarine, à contours externes flous et qui semble se prolonger le long de la scissure inférieure, presque jusqu'au bord axillaire.

Du 14 au 20 mars, on fait, en deux secteurs thoraciques droits, 6000 R. avec filtration de 1 mm. Cu + 2 Al, à une distance de 40 centimètres.

Le malade sort le 20 mars.

On le revoit, une première fois, le 16 avril ; il ne tousse plus, aucun ganglion n'est plus perceptible.

Le 17 octobre 1930, l'état général est toujours très bon ; durant tout l'été, il ne s'est passé absolument aucun phénomène anormal, mais, depuis une quinzaine de jours, la toux est réapparue, accompagnée d'une expectoration d'allure banale et de quelques douleurs thoraciques nocturnes, du côté droit.

A l'examen, on ne peut déceler aucun ganglion périphérique. La rate est perceptible sur deux travers de doigt. La submatité de la partie moyenne du poumon droit persiste avec un souffle expiratoire. Une radiographie montre que l'image hilaire a un peu diminué, mais que l'opacité juxta-scissurale s'est élargie et descend jusque vers la partie moyenne du lobe inférieur.

On ne fait aucune radiothérapie et ce n'est qu'en mars 1931 que celle-ci va être reprise. Une radiographie montre, en effet, outre la persistance du foyer scissural et hilaire droit, l'existence d'une masse exactement arrondie au niveau de la base gauche. Du 5 au 19 mars, il a reçu 24.000 R. en 6 champs de 4000 R. chacun. Comme le malade était pressé de retourner à son travail, on lui fait 2000 R. par jour. Ce traitement est fort bien supporté, les douleurs thoraciques ont disparu, la toux est moins fréquente et l'état général meilleur.

Le 20 mai 1931, on revoit encore le malade qui ne tousse plus, qui ne présente aucune adénopathie, mais qui souffre depuis 3 semaines de douleurs thoraciques, tantôt intermittentes, tantôt continues, surtout accentuées la nuit et entraînant de l'insomnie. Ces douleurs ont leur siège maximum vers l'extrémité antérieure de la 10^e côte gauche. Elles irradient en arrière vers la colonne vertébrale, puis tournent du côté droit d'une façon à peu près symétrique.

La topographie de ces douleurs fait penser soit à une compression des nerfs intercostaux, soit plutôt à une compression plus profonde des racines postérieures. Comme une radiographie montre la disparition presque complète de l'ombre hilaire droite, mais la persistance de la grosseur de la base gauche, on fait deux applications de radium, à quelques jours d'intervalle. La première, du 22 au 31 mai, au niveau de cette base gauche : 5 foyers de 10 milligrammes Ra, à 3 centimètres de distance, durée 9 jours, soit 10.800 milligrammes-heure. La seconde, du 1^{er} au 10 juin, au niveau des 4^e, 5^e, 6^e et 7^e vertèbres dorsales : 4 foyers de 40 milligrammes Ra, à une distance de 5 centimètres, durée 9 jours, soit 34.560 milligrammes-heure.

Ce traitement est suivi d'une amélioration, mais non d'une disparition des phénomènes douloureux.

Le 24 août 1931, nouvel épisode : le malade a constaté une tuméfaction abdominale sur la ligne médiane, un peu au-dessus de l'ombilic. On perçoit en effet, à la palpation, une tuméfaction profonde, du volume d'une grosse orange, non douloureuse, qui semble faire corps avec la paroi abdominale postérieure et que l'on interprète comme une masse ganglionnaire lombo-aortique.

Par 4 champs, sur cette région, le malade reçoit 12.000 R. avec une filtration de 2 mm. de Cu + 2 Al, à une distance de 40 centimètres.

Le 8 septembre, ce traitement est terminé et la masse abdominale a disparu. L'état général est bon, la radiographie pulmonaire ne montre plus qu'une petite ombre hilare droite, tandis que celle de la base gauche a complètement disparu. Toutefois, les douleurs thoraciques persistent.

On revoit le malade le 11 janvier 1932 : son état général est bon ; il a pu exercer normalement son métier ; il ne tousse pas, mais il est inquiété par la persistance de la douleur thoracique qui survient toujours la nuit, siège au niveau des fausses côtes droites pour irradier en arrière et revenir symétriquement le long des espaces intercostaux du côté gauche. Cette douleur est rebelle aux analgésiques habituels ; des injections de novocaïne, sur le trajet des nerfs intercostaux, n'ont amené aucune sédation.

L'examen clinique est complètement négatif. Seule la radiographie montre l'apparition d'une petite tuméfaction dans la région hilare gauche, au voisinage de la crosse aortique. 8000 R. Solomon sont appliqués en 2 secteurs : antérieur et postérieur, du 15 au 23 janvier.

Le 22 avril, la douleur thoracique est réapparue depuis quelque temps ; elle n'avait été que très momentanément calmée par la radiothérapie précédente. L'état général du malade est toujours bon, il n'existe aucune adénopathie périphérique. La rate n'est percutable que sur deux travers de doigt, mais une radiographie pulmonaire montre que la masse hilare gauche a légèrement augmenté de volume, alors que celle du côté droit et de la base gauche sont complètement disparues.

HISTOLOGIE. — *Première biopsie* (9 octobre 1928) : ganglion cervical gauche. — Sclérose dense de la trame ganglionnaire, encerclant des nodules de cellules polymorphes : nombreux polynucléaires, rares éosinophiles, très nombreuses cellules de Sternberg.

Deuxième biopsie (26 décembre 1929) : ganglion axillaire gauche. — Mêmes lésions que le ganglion prélevé en 1928.

Ganglion inguinal gauche : ce ganglion présente des altérations un peu différentes de celles constatées jusqu'alors. Si, dans la majeure partie de sa surface, on retrouve l'image habituelle de la lymphogranulomatose, avec ses cellules de Sternberg, ses polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, sa sclérose, on remarque cependant des formations constituées par des petits nodules arrondis qui ressemblent à des follicules tuberculeux. Ils sont, en effet, constitués par un très volumineux plasmode multinucléé central, entouré de cellules épithélioïdes et d'une réaction où lymphocytes et polynucléaires, parfois même éosinophiles, voisinent. Certains détails de structure de la cellule géante centrale ne sont pas ceux que l'on voit habituellement dans la tuberculose. Ses nombreux noyaux sont arrondis, clairs, et disposés le plus souvent au centre même de la plage protoplasmique. Les colorations de bacille de Koch se sont toutes montrées négatives. Une inoculation à deux cobayes n'a donné aucun résultat. Il est donc difficile de se prononcer sur la signification de ces images folliculaires.

OBSERVATION 11

Lymphogranulomatose cervico-médiastinale.

M. Po..., trente-quatre ans, est adressé au Centre anticancéreux de Villejuif, par le docteur Hirschmann, de Cannes. Le début de son affection remonte au mois de janvier 1930. Une petite tuméfaction apparaît dans la région latérale droite du cou, accompagnée de fatigue générale, d'anorexie, de sueurs nocturnes. Ces troubles généraux durent peu. Cependant, un amaigrissement survient qui n'empêche d'ailleurs pas le malade de travailler jusqu'à la fin du mois d'avril. Pendant cette période, la tuméfaction cervicale augmente progressivement de volume ; elle n'est pas douloureuse. A la fin d'avril apparaît une nouvelle grosseur dans la région axillaire droite. Au début de mai, l'augmentation de volume de la tuméfaction cervicale devient de plus en plus rapide, et à l'entrée du malade, le 9 mai 1930, on note les faits suivants :

Le cou est déformé dans toute sa partie droite par une masse très volumineuse, à grand axe transversal, qui commence en arrière, au niveau de la nuque, à 6 centimètres de la ligne médiane, et qui dépasse, en avant, au niveau du creux sus-sternal, le bord du sterno-mastoïdien droit, pour atteindre presque celui du côté gauche. En bas, elle occupe tout le creux sus-claviculaire, débordant même par-dessus la clavicule que l'on ne peut percevoir que dans son tiers externe. Elle descend ainsi jusqu'au bord supérieur de la deuxième côte. En haut, elle remonte jusqu'à la région sous-maxillaire, s'étend en-dessous de la mastoïde. Son grand axe transversal est de 25 centimètres. Elle est recouverte d'une peau rouge, amincie, qui présente quelques zones violacées dans sa partie centrale.

A la palpation, cette masse est très dure, sauf dans les régions où la peau est violacée et qui paraissent fluctuantes. Elle forme un bloc complètement adhérent, à surface bosselée, dans lequel il est impossible d'isoler des nodosités ganglionnaires distinctes. Cependant, dans la région sous-maxillaire, on peut isoler un petit nodule légèrement mobile,

A gauche, tout le long de la chaîne carotidienne, on trouve une série de ganglions durs, mobiles, dont le plus gros est du volume d'une noix.

Dans la région axillaire droite, nodule du volume d'un œuf de poule, très dur et mobile.

Dans la région axillaire gauche, deux petits ganglions de la taille d'une noix.

Dans les régions inguinales, il n'y a que de petits ganglions d'aspect banal.

La rate est perceptible sur 3 travers de doigt. Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

L'examen du thorax montre une sub-matité de la fosse sus-épineuse et de l'espace inter-scapulo-vertébral droits ; dans cette région, on entend un souffle bronchique, accompagné de pectoriloquie aphone. Les bases sont sonores ; en avant, pas de matité, pas de modification de la respiration. Une radiographie indique un élargissement considérable de l'ombre médiastinale sus-aortique.

Un examen de sang donne les résultats suivants (14 mai 1930) :

Hémoglobine.....	95	%
Globules rouges.....	4.490.000	
— blancs.....	45.400	
Polynucléaires neutrophiles.....	92,7	%
— éosinophiles.....	0,1	
— basophiles.....	0	
Mononucléaires.....	4,1	
Lymphocytes.....	0,3	
Monocytes.....	2,5	
Myélocytes.....	0,3	

Du 14 mai au 14 juin, le malade reçoit, par un secteur médiastinal antérieur, 2 secteurs cervicaux et 2 secteurs axillaires, une dose totale de 21.000 R. Solomon, avec filtration de 1 mm. Cu + 2 Al, à une distance focale de 40 centimètres.

Ce traitement est très bien supporté. La température, sub-fébrile au début (38°), revient à la normale dès le 20 mai.

Le 27 mai, un examen de sang montre :

Hémoglobine.....	95	%
Globules rouges.....	4.800.000	
— blancs.....	7.800	
Polynucléaires neutrophiles.....	84,5	
— éosinophiles.....	2,5	
— basophiles.....	0	
Lymphocytes.....	1	
Mononucléaires.....	5,5	
Monocytes.....	6,5	

La tumeur cervico-latérale droite diminue de jour en jour et, lorsque le malade quitte le service, le 17 juin 1930, il ne persiste plus qu'un empatement qui ne forme pas de saillie appréciable et qui est recouvert d'une peau de coloration normale. Une radiographie montre la diminution de la masse médiastinale.

Le 10 septembre 1930, le malade revient consulter. On est frappé par l'existence d'un syndrome médiastinal très marqué : orthopnée, cyanose, œdème de la face et du cou, circulation collatérale dans la région présternale. De nouvelles radiographies montrent l'existence d'une tumeur qui, sur un cliché de profil, occupe principalement la partie antérieure et supérieure du médiastin. Le 17 septembre, alors que l'état fonctionnel du malade est grave et qu'on peut craindre une évolution fatale rapide par asphyxie, on recommence la radiothérapie : 2 champs antérieurs et 2 champs postérieurs médiastinaux, par doses fractionnées de 500 R., reçoivent chacun 4000 R. Solomon, avec une filtration de 1 mm. de Cu + 2 Al, à 40 centimètres.

Dès la première séance, les troubles fonctionnels s'améliorent, la dyspnée est moins intense et le reste du traitement a lieu sans incident.

Le malade reste hospitalisé jusqu'au 22 novembre; la cyanose et la dyspnée ont alors complètement disparu; il persiste cependant un peu d'œdème de la base du cou, et la radiographie montre que l'élargissement du médiastin n'a pas complètement rétrogradé.

Un mois plus tard, le 22 décembre 1930, une nouvelle hospitalisation est encore nécessaire : le malade a pu travailler comme jardinier jusqu'au 17 décembre; mais, à ce moment, les étouffements le reprirent, l'œdème du cou augmenta, des quintes de toux sans expectoration survinrent la nuit, empêchant tout sommeil. L'état général est bon, l'appétit est conservé.

A l'examen, on note un œdème de la face et du cou moins accentué qu'au mois de septembre. Par contre, les veines superficielles des deux membres supérieurs et du cou sont dilatées et viennent former des plexus sinueux dans les régions pectorale et pré-sternale. De plus, les deux veines saphènes internes sont turgescentes; elles se continuent par des veines épigastriques qui remontent, à 5 centimètres environ de chaque côté de la ligne médiane, jusqu'au bord inférieur du gril costal où elles disparaissent, se continuant sans doute dans la veine mammaire interne.

Cyanose légère de la face, cyanose très accentuée des extrémités des membres supérieurs. La dyspnée est intense, s'accompagne de cornage et de tirage.

La tuméfaction de la base du cou est constituée, en dehors d'un œdème superficiel, par une masse mal limitée, comparable à celle qui existait au début de la maladie, mais beaucoup moins volumineuse. Elle forme un bloc absolument fixé, non adhérent à la peau, qui paraît s'enfoncer derrière la clavicule droite et la fourchette sternale. Les zones hilaires des poumons sont mates et le siège d'un souffle expiratoire. Aucune autre adénopathie périphérique, la rate n'est pas perceptible, le foie est normal.

On tente alors de reprendre la radiothérapie, mais on ne peut faire que deux séances, de 1000 R. chacune, les 23 et 24 décembre, sur les régions cervicales droite et gauche.

Le soir du 24 décembre, la température atteint 38°9, la dyspnée est de plus en plus intense, accompagnée de crises pendant lesquelles le malade perd presque connaissance et, le 25 décembre, l'état général est tel que tout traitement est impossible. La mort survient dans la nuit du 26 décembre, en quelques minutes, dans une crise asphyxique.

AUTOPSIE. — *Cavité péritonéale.* — Pas de liquide. Les ganglions lombos-aortiques sont tuméfiés, il existe une volumineuse masse juxta-aortique arrivant au contact de la veine cave inférieure, mais ne paraissant pas la comprimer; ces masses se poursuivent le long des artères iliaques primitives, jusque dans la chaîne hypogastrique. En haut, elles se prolongent par de nombreux ganglions le long du tronc cœliaque, jusqu'à la petite courbure de l'estomac et jusqu'au hile du foie.

La *rate* pèse 135 grammes. A la coupe, sa pulpe diffuente est semée de petits nodules blanchâtres. Un seul d'entre eux, nettement circonscrit, atteint le volume d'une grosse noisette, il est dur et lobulé.

Le *pancréas* est normal, ainsi que les voies biliaires et la vésicule.

Le *foie* pèse 1850 grammes. De surface lisse, il présente à la coupe l'aspect d'une surcharge graisseuse.

Surrénales : cadavériques.

Le *rein* gauche pèse 120 grammes : il est pâle; le rein droit pèse 190 grammes et est, au contraire, un peu congestif.

A l'ouverture du *thorax*, on apprécie le volume de la masse cervico-médiastinale; celle-ci se prolonge en haut jusqu'à la partie inférieure du larynx. En bas et à droite, elle arrive au contact du dôme pleural et se continue avec une masse située dans le médiastin postérieur. Elle comprime le lobe supérieur droit, mais ne paraît pas l'envahir. Elle forme un bloc compact engainant la trachée, les bronches principales et les gros vaisseaux de la base du cœur. De coloration jaunâtre, caséiforme, elle renferme des zones ramollies d'où s'écoule du pus. Quelques travées scléreuses la sillonnent de place en place, mais il est impossible d'y reconnaître une topographie ganglionnaire. On a l'impression d'une prise en masse de tout le médiastin.

Les *poumons* ne présentent aucune lésion spécifique; ils sont seulement un peu œdémateux.

Le *cœur* pèse 300 grammes; aucune lésion myocardique ou péricardique.

L'aorte est lisse.

L'autopsie du système nerveux n'a pas été faite

HISTOLOGIE. — *Biopsie* : ganglion sus-claviculaire droit (mai 1930). — Image caractéristique de lymphogranulomatose. Travées scléreuses morcelant des plages ganglionnaires constituées par un granulome extrêmement polymorphe, dans lequel on trouve des cellules de Sternberg en nombre relativement peu important; les éosinophiles, par contre, forment des îlots généralement assez denses.

Autopsie. — Les différents ganglions examinés offrent une image semblable à celle qu'avait montrée la biopsie.

Au niveau du médiastin, l'aspect histologique, encore que très comparable, est cependant un peu différent, ainsi que la macroscopie nous permettait de le prévoir. La masse très volumineuse, qui en occupait toute l'étendue, est constituée par des plages nécrotiques, partiellement envahies par des polynucléaires au niveau des zones suppurées. Autour de la nécrose, le granulome se retrouve avec ses aspects habituels; les polynucléaires éosinophiles y sont particulièrement nombreux. Sur une préparation prélevée au voisinage de la masse médiastinale et intéressant également les portions adjacentes du lobe supérieur droit, on se rend compte que celui-ci n'est pas envahi par le processus lymphogranulomateux, mais est simplement refoulé. Toutefois, les alvéoles voisines de la cloison fibreuse de séparation sont le siège d'une réaction inflammatoire d'un caractère assez particulier; elles sont remplies par des éléments cellulaires à protoplasma abondant et à noyau tantôt régulier, tantôt, au contraire, polylobé, dont l'origine alvéolaire « épithéliale » paraît certaine, et dont la ressemblance est non moins frappante en certains points avec des cellules de Sternberg. L'absence de points de transition entre le tissu lymphogranulomateux et ces altérations pulmonaires ne permet pas de dire s'il s'agit de lésions spécifiques ou simplement de lésions de voisinage.

Les autres fragments de *poumon* prélevés montrent seulement des lésions congestives et œdémateuses banales.

La *rate* présente un parenchyme peu altéré au milieu duquel des formations nodulaires assez nombreuses ont une structure typique de lymphogranulomatose.

Le *foie* est légèrement congestif. Certains espaces portes sont infiltrés de leucocytes parmi lesquels on remarque un certain nombre d'éosinophiles, mais cette infiltration ne présente aucun caractère spécifique certain.

Les autres organes examinés histologiquement ne révèlent aucune lésion appréciable.

OBSERVATION 12

Lymphogranulomatose à localisations ganglionnaires multiples et osseuse, à évolution subaiguë.

M. Boi..., cinquante-huit ans, vient consulter au Centre anticancéreux, le 29 octobre 1930, pour des adénopathies multiples.

Il s'agit d'une affection déjà ancienne qui a débuté trois ans auparavant et qui fut déjà l'objet de traitements divers.

Une première fois, en juillet 1928, une application de radium fut faite en province sur des ganglions cervicaux et axillaires gauches.

Une deuxième fois, en octobre 1928, il fut à nouveau nécessaire de faire une curiethérapie sur la région axillaire.

Enfin, en mai 1929, toujours au même endroit, une série de rayons X parut avoir un effet excellent, puisque le malade, qui est cultivateur, put faire sa moisson d'une façon normale. Mais, deux mois plus tard, les adénopathies, qui n'avaient jamais complètement régressé, se mettent à nouveau à grossir, en même temps qu'un prurit extrêmement intense fait son apparition.

Pendant cette longue évolution, le malade ne sait s'il a fait de la température et son état général est resté assez bon. Il se décide à consulter à Villejuif, en raison de l'échec relatif des traitements précédents.

A l'examen, on constate une tuméfaction latéro-sternale droite, dure, de consistance presque osseuse, qui fait corps avec le plastron costal. Dans les deux aisselles, il existe des masses dont la plus volumineuse atteint la grosseur d'un œuf de poule. Pas d'adénopathie cervicale. La radiographie du thorax montre l'existence d'adénopathies bilatérales, de volume moyen, et d'une opacité diffuse occupant la moitié supérieure du champ pulmonaire gauche.

On note, en outre, une circulation collatérale thoracique et brachiale bilatérale dont l'existence ne remonte qu'à un mois.

La rate n'est pas percutable. Le foie ne déborde pas le rebord costal.

Un examen de sang (30 octobre 1930) donne les résultats suivants :

Hémoglobine.....	95	%
Globules rouges.....	5.430.000	
— blancs.....	6,600	
Polynucléaires neutrophiles.....	77	%
— éosinophiles.....	4	
— basophiles.....	1	
Lymphocytes.....	0	
Mononucléaires.....	5,5	
Monocytes.....	12,5	

Une biopsie d'un ganglion axillaire gauche, que l'on ne fit que le 8 novembre, en raison de l'évidence du diagnostic clinique, montra qu'il s'agissait bien de lymphogranulomatose.

Dès le 4 novembre, la radiothérapie avait d'ailleurs été instituée par 8 champs : axillaires droit et gauche, 4 champs thoraciques antérieurs et postérieurs, un champ splénique et un champ lombo-aortique. Le malade reçoit un total de 40.000 R. Solomon, filtrés par 1 mm. Cu + 2 Al, à une distance focale de 40 centimètres.

Ce traitement est terminé le 23 novembre. Pendant toute sa durée, la température est restée au voisinage de la normale, avec cependant quelques clochers tout à fait au début, au voisinage de 38°5.

Le 29 novembre, l'amélioration était manifeste, l'adénopathie axillaire avait disparu ; il persistait cependant un empatement d'allure inflammatoire un peu douloureux, au niveau de la cicatrice de biopsie. La circulation collatérale est moins apparente ; le prurit est très diminué, mais n'a cependant pas complètement disparu.

Le malade quitte le service et on ne le revoit que le 13 février 1931. Il se plaint de douleurs dans l'épaule gauche, d'une recrudescence du prurit et d'une fatigue générale extrêmement marquée. A l'examen, on est frappé d'un œdème du bras gauche, qui paraît produit par un empatement du creux sus-clavicu-

laire, dur, diffus, sans aucune masse isolable. Il existe, en outre, un ganglion carotidien droit, une rate percutable sur 3 travers de doigt. La circulation collatérale est à nouveau très marquée.

Une radiographie du poumon montre que les adénopathies hilaires ont augmenté de volume et qu'il existe toujours une opacité diffuse du lobe supérieur gauche qui se confond en dedans avec elles et rend compte, jusqu'à un certain point, du syndrome circulatoire du membre supérieur gauche.

Le 16 février, on recommence un nouveau traitement par les rayons X. Le malade reçoit 16.000 R. filtrés par 1/2 mm. C. + 2 Al, à une distance focale de 40 centimètres, par 4 champs : sus-claviculaire gauche, thoracique antérieur gauche, thoracique postérieur gauche et splénique. Ce traitement est terminé le 6 mars.

Il persiste encore un peu d'œdème du bras et la circulation collatérale ne s'est pas modifiée; de même, le placard qui occupait toute la région sus-claviculaire gauche a gardé son volume et sa consistance. Il semble même qu'il se soit étendu; il gagne, en effet, en arrière la région de la nuque, formant une sorte de cuirasse qui gêne les mouvements du cou. Par contre, la matité splénique a disparu.

Le prurit a été amélioré par 5 injections intra-veineuses de chlorure de cérium, mais il n'a pas disparu.

Le 13 avril 1931, un nouveau traitement devient nécessaire.

La masse sus-claviculaire gauche a augmenté de volume et l'impotence fonctionnelle de l'épaule s'est accentuée. Il existe, en effet, un blindage diffus et extrêmement dur de toute la région, limité en avant par la clavicule, débordant en arrière le bord antérieur du trapèze, remontant en dedans sous le sternomastoïdien, jusqu'à un travers de doigt environ au-dessous de la mastoïde; en dehors, l'induration se confond avec l'acromion.

On ne note aucune adénopathie, sauf un ganglion cervical droit. La rate n'est pas percutable et le foie est normal.

La circulation collatérale est presque complètement disparue, tandis que l'œdème a persisté. Fait nouveau, des douleurs subjectives, surtout nocturnes, irradient depuis quelques jours dans toute l'étendue du membre supérieur gauche. L'étude des réflexes et de la sensibilité montre une abolition des réflexes tricipital et stylo-radial, et une hypo-esthésie générale de tout le membre. Devant l'échec de la radiothérapie, on fait une application de radium, du 14 au 22 avril 1931, par 4 foyers de 40 milligrammes Ra chacun, à une distance de 5 centimètres, soit 30.720 milligrammes-heure. Ensuite, le ganglion cervical droit est irradié par un foyer de 40 milligrammes Ra, à 5 centimètres de distance, pendant 4 jours, soit 2840 milligrammes-heure.

Le malade quitte alors le service sans que l'on puisse apprécier une modification notable dans son état.

Le 18 mai 1931, l'induration sus-claviculaire droite a diminué; elle est recouverte par une peau très rouge, mais non ulcérée. Une nouvelle localisation est apparue, au niveau de la région sternale inférieure, sous forme d'une tuméfaction, légèrement douloureuse. Une radiographie montre une déformation de l'os, avec image d'ostéite raréfiante.

Pour des raisons personnelles, le malade ne peut être hospitalisé et il attend jusqu'au 20 juillet 1931, avant de revenir consulter.

Son état général s'est alors très affaibli; le prurit est intense; la température, depuis un mois, dépasse fréquemment 38°; la gêne fonctionnelle de l'épaule gauche est devenue telle que le bras est presque complètement immo-

bilisé. Il est en outre toujours œdématié, et la circulation veineuse collatérale est réapparue. On ne note aucune nouvelle adénopathie. La rate n'a pas augmenté de volume, non plus que le foie. Malgré le peu d'action de la radiothérapie, une nouvelle série en est néanmoins appliquée à partir du 28 juillet 1931. Par 4 champs : sus-claviculaires et thoraciques, il reçoit un total de 16.000 R., filtrés par 1 mm. Cu + 2 Al, à une distance focale de 40 centimètres.

L'action de ce traitement est presque nulle. Il persiste un état sub-fébrile, atteignant parfois 38°3 le soir. L'induration du creux sus-claviculaire ne diminue pas et les fonctions de l'épaule gauche restent aussi médiocres qu'auparavant. Le prurit persiste et, lorsque le malade quitte le service le 5 septembre, on est en droit de s'attendre, malgré l'absence de généralisation clinique du processus, à une issue fatale à une échéance relativement brève.

Aucune nouvelle ne nous est parvenue depuis cette époque.

HISTOLOGIE. — *Biopsie* : ganglion axillaire gauche (8 novembre 1930). — Cloisonnement du ganglion par de nombreuses travées fibreuses avec parfois sclérose de la trame réticulaire. Disparition de l'ordination folliculaire, turgescence des cellules réticulaires, nombreuses cellules de Sternberg, quelques éosinophiles.

En résumé, image caractéristique de lymphogranulomatose.

OBSERVATION 13

Lymphogranulomatose à localisations ganglionnaires multiples et à évolution chronique.

M^{me} Re..., soixante-cinq ans, vient au Centre anticancéreux le 30 janvier 1928, envoyée par son médecin pour une tumeur bilatérale des seins. Deux ans auparavant, son affection avait débuté par des douleurs dans la région axillaire gauche, bientôt suivies par l'apparition d'une tuméfaction dans la même région qui s'est mise à grossir rapidement. En trois mois, elle avait atteint le volume d'une tête de nouveau-né. Un médecin, consulté à cette époque, avait conseillé une intervention chirurgicale, que la malade refusa.

Il y a huit mois, dans le creux axillaire droit, une tuméfaction semblable fait son apparition et peu à peu atteint un volume aussi important que celui de la tumeur gauche. En même temps, les seins deviennent volumineux. Ils pendent jusqu'à la base du thorax, recouverts d'une peau luisante, violacée, faisant « peau d'orange ».

En octobre 1927, de la dyspnée et de la toux se surajoutent aux symptômes précédents et la malade est hospitalisée au Centre.

L'augmentation de volume des seins frappe immédiatement la vue. A la palpation, on ne sent aucune tumeur isolable. Il paraît s'agir simplement d'un œdème intense de la glande, surtout marqué dans les régions déclives. Par contre, les masses axillaires sont, de chaque côté, très dures ; elles sont constituées par une série de nodules de volume variable, adhérents les uns aux autres et peu mobiles sur les plans profonds. Il s'agit manifestement d'adénopathies axillaires qui ont produit une compression des vaisseaux efférents de la glande mammaire, et sont la cause de l'œdème que nous avons vu. Il existe d'ailleurs d'autres adénopathies dans le creux sus-claviculaire droit et le long de la chaîne carotidienne gauche.

La face antérieure du thorax présente une circulation collatérale assez

étendue. Ce symptôme, joint à une certaine raucité de la voix et à une polypnée intense (40 respirations par minute), attire l'attention sur l'existence d'une masse médiastinale. La percussion montre, en effet, une matité paravertébrale, avec souffle expiratoire et signe de d'Espine. La rate est nettement percutable. Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

L'examen radioscopique des poumons montre une obscurité du champ pulmonaire droit qui est rétréci à sa partie supérieure par une ombre paramédiastinale polycyclique. En outre, la coupole diaphragmatique est noyée par une obscurité à limites supérieures imprécises, qui comble totalement le sinus. Le champ pulmonaire gauche est clair.

Une ponction exploratrice à la base droite permet de retirer quelques centimètres cubes d'un liquide citrin, à réaction lymphocytaire presque pure et contenant 40 grammes d'albumine.

La formule sanguine montre une leucocytose considérable :

Globules rouges.....	5.800.000
— blancs.....	45.000
Polynucléaires neutrophiles.....	93 %
— éosinophiles.....	1
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	1
Mononucléaires.....	5

L'urée sanguine est à 0 gr. 35 et le Bordet-Wassermann est négatif.

Une biopsie faite dans le gros nodule axillaire, du côté gauche, montre une image typique de lymphogranulomatose.

Le 11 février 1928, on commence la radiothérapie. En 3 secteurs: axillaires et médiastinal, la malade reçoit un total de 6000 R. Solomon, filtrés par 1 mm. Cu + 2 Al.

Ce traitement est remarquablement bien toléré. A aucun moment, il n'exista de température. Il faut signaler, cependant, que, d'une façon passagère, il apparut un œdème des membres inférieurs, avec oligurie et albuminurie, paraissant conditionné par une insuffisance cardio-rénale. Un régime déchloruré en eut rapidement raison. D'ailleurs, très rapidement, les masses axillaires, l'œdème des seins, la dyspnée et l'ombre médiastinale observée radiologiquement s'atténuaient progressivement.

Le 14 mars 1928, la malade peut quitter le service; elle ne présente plus que des nodosités axillaires d'un volume modéré; l'état général est très amélioré. Un examen de sang fait à cette époque indique :

Globules rouges.....	5.500.000
— blancs.....	9.000
Polynucléaires neutrophiles.....	90 %
— éosinophiles.....	0
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	4
Mononucléaires.....	6

Le 30 mars, l'œdème des seins ne s'est pas reformé; les ganglions axillaires gauches ne peuvent être perçus que par une palpation attentive; à droite, ils sont encore visibles. La toux persiste la nuit, mais la dyspnée a complètement cessé. Une radiographie montre que l'ombre médiastinale s'est rétrécie considérablement. Il persiste encore une légère opacité de la base droite qui semble indiquer la persistance d'un petit épanchement.

Le 18 avril, l'amélioration se poursuit. Cependant, en raison de la persis-

tance des adénopathies axillaires, on complète le traitement par une application de 1000 R. sur chacune de ces deux régions. Ce traitement a une action remarquable et la tuméfaction droite a complètement disparu le 27 avril, au moment où la malade quitte le service.

L'état général va se maintenir excellent pendant de nombreux mois, de telle sorte que l'on ne revoit la malade qu'à des intervalles très espacés, jusqu'au 2 mai 1930.

A cette époque, la masse axillaire droite s'est reproduite, en même temps que des lésions cutanées, au niveau des mains. Celles-ci consistent en un œdème, avec rougeur de la peau, accompagné d'une sensation de brûlure très pénible. L'ensemble présente l'aspect de lésions d'érythème polymorphe, disposées en cocarde ; elles sont surtout nombreuses au niveau du dos de la main et remontent en haut sur 2 ou 3 travers de doigt, au-dessus du poignet. Elles sont à peu près symétriques de chaque côté.

Devant la réapparition des adénopathies axillaires, on fait un nouveau traitement radiothérapique qui est très supporté et produit une diminution considérable de leur volume. Comme une biopsie n'a montré dans les lésions cutanées aucune altération spécifique, on ne juge pas utile de les soumettre également à la radiothérapie, et cette conduite se trouve justifiée par la disparition progressive de l'œdème et de la rougeur.

Lorsque, le 23 mai, la malade quitte le service, toutes ses lésions cutanées sont disparues et ne laissent plus à leur place qu'une très légère pigmentation.

Le 11 juillet 1930, les masses ganglionnaires axillaires sont complètement disparues ; il ne persiste plus, du côté droit, qu'une induration cicatricielle, sous le bord inférieur du grand pectoral. La malade se plaint surtout de dyspnée. Une radiographie thoraco-médiastinale ne montre aucune masse anormale, et il semble logique de reporter ces symptômes sur le compte de l'état cardio-vasculaire. Il existe, en effet, un souffle systolique de la base, avec une ébauche de bruit de galop et un petit souffle systolique de la pointe. Un traitement strophantique améliore les troubles fonctionnels.

On reste jusqu'au 4 mars 1931 sans revoir la malade. Son état général a nettement fléchi depuis quelque temps ; le prurit a fait son apparition ; elle se plaint en outre de troubles dysphoniques apparus depuis peu. Un examen endoscopique ne montre pas de paralysie des cordes vocales, mais seulement un érythème de la muqueuse laryngée. En outre, dans l'aisselle droite, est réapparue une tuméfaction du volume d'une grosse mandarine. Aucune autre adénopathie périphérique. Un cliché ne montre pas non plus de reprise du processus au niveau du médiastin.

Du 5 au 11 mars 1931, on fait une application de radium sur la masse axillaire, composée de 3 foyers de 30 milligrammes Ra, à 4 centimètres, soit au total 12.960 milligrammes-heure.

Le 1^{er} avril, la tuméfaction axillaire n'a pas diminué sensiblement. L'action de la curiethérapie ne se fera d'ailleurs sentir qu'avec un certain retard. Ce n'est, en effet, qu'à la consultation du 5 juin 1931 que l'on note la disparition complète de l'adénopathie. L'état général est assez bon, mais il existe cependant un léger prurit nocturne et de petites poussées thermiques aux environs de 38°.

Le 6 novembre 1931, la malade, après une période pendant laquelle elle fut perdue de vue, rentre à nouveau dans le service en raison d'une lassitude et d'un amaigrissement très marqué.

Le prurit est de plus en plus accentué; la température atteint 39 le soir. Les adénopathies périphériques sont inexistantes, mais une radiographie révèle un élargissement du médiastin accompagné d'une opacité irrégulière au niveau du lobe supérieur droit. En raison du peu d'importance des phénomènes ganglionnaires, on ne fait aucun traitement.

Un essai thérapeutique par des injections de sels d'or en suspension huileuse, après avoir semblé, au début, produire une amélioration appréciable, n'aboutit ensuite à aucun résultat. La malade reçut cependant, jusqu'au 6 décembre 1931, un total de 9 injections.

Pendant toute cette période, la température resta constamment au-dessus de la normale, dépassant rarement toutefois 38°5.

Le 1^{er} décembre l'examen pulmonaire révélait une matité de la partie supérieure du poumon droit, avec présence de quelques râles sous-crépitaux dans la fosse sus-épineuse.

Par la suite, ces symptômes pulmonaires iront en s'accroissant; aussi bien à droite qu'à gauche, des sous-crépitaux apparaîtront sur la hauteur des deux poumons, tandis que la matité restera plus accentuée au niveau du lobe supérieur droit. La température se maintiendra aux environs de 38°, et une nouvelle série de sels d'or n'aura aucune influence sur l'évolution.

Au début de février, apparaît de l'œdème des membres inférieurs, en même temps que le souffle systolique de la pointe devient plus marqué. Un traitement par divers tonocardiaques ne permettra pas de changer l'état cardio-vasculaire. La malade s'amaigrit de plus en plus, et le décès survient le 27 février 1932, au cours d'un accès de dyspnée.

AUTOPSIE. — Pas de liquide dans la cavité péritonéale.

La rate pèse 240 grammes et ses dimensions sont de 14-8-5 centimètres. A la coupe, son parenchyme est parsemé de multiples noyaux jaunâtres qui font saillie et sont bien délimités.

Le foie pèse 1795 grammes et mesure 27-23-8 centimètres. Il n'y existe aucune production nodulaire; il présente simplement un aspect cardio-graisseux.

Au niveau de la surrénale droite, on trouve un petit adénome cortical.

Le rein droit pèse 140 grammes, et le gauche 150. Ils sont macroscopiquement normaux.

Le poumon gauche est atteint de congestion passive et d'œdème. Le poumon droit présente les mêmes lésions au niveau de ses lobes moyen et inférieur. Le lobe supérieur est rétracté et partiellement adhérent au dôme pleural. A la coupe, il offre des images de bronchectasies, avec sclérose anthracosique. En un seul point, il renferme un noyau blanchâtre.

Les ganglions péri-trachéaux forment une masse homogène très dure dans laquelle on ne peut plus reconnaître la limite de nodosités différentes.

Les ganglions hilaires, aussi bien à droite qu'à gauche, sont à la fois anthracosiques et lymphogranulomateux.

Le cœur a ses cavités dilatées et un myocarde de consistance molle.

L'autopsie du système nerveux n'a pas été faite.

HISTOLOGIE. — *Première biopsie*: ganglion axillaire gauche (31 janvier 1928). — L'organe est lobulé par de larges travées de sclérose qui encerclent des îlots de cellules polymorphes: lymphocytes, polynucléaires, quelques éosinophiles, grandes cellules typiques de Sternberg.

Deuxième biopsie: lésions cutanées de la main (17 mai 1930). — Le prélèvement a été trop superficiel. Cependant, sous un épithélium normal, on peut

voir une infiltration du derme, par quelques rares lymphocytes, sans aucune image caractéristique de lymphogranulomatose.

Autopsie. — Les lésions ganglionnaires offrent l'image habituelle d'une lymphogranulomatose scléreuse.

Au niveau de la *rate*, les nodules sont également très typiques, scléreux et bien délimités de la pulpe qui les entoure et qui est simplement congestive.

Le *foie*, qui, macroscopiquement, présentait des lésions d'aspect seulement cardio-graisseux, se montre histologiquement atteint d'altérations plus complexes. On n'y trouve, sans doute, aucun nodule, ni aucune altération spécifique; mais la plupart des régions centro-lobulaires sont altérées d'une manière qui ne correspond ni à des lésions d'ordre circulatoire, ni non plus à des lésions granulomateuses. A ce niveau, les cellules hépatiques ont disparu. Il existe simplement une plage nécrotique, riche à sa périphérie en fibres collagènes qui se prolongent vers le centre par un réticulum fibrineux. Quelques leucocytes, lymphocytes pour la plupart, forment une couronne au voisinage de la lésion. L'interprétation d'un tel aspect est difficile. Il n'est sans doute pas en rapport, comme nous l'avons déjà dit, avec l'insuffisance cardiaque que présentait la malade; il semble, d'autre part, difficile de le mettre sur le compte de la lymphogranulomatose. C'est cependant cette dernière hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable en raison de l'importance de la nécrose, encore qu'aucun granulome ne puisse être mis en évidence.

Le *poumon* gauche et les lobes moyen et inférieur du poumon droit présentent une congestion intense des capillaires inter-alvéolaires, avec suffusion œdémateuse partielle de nombreux alvéoles.

Le lobe supérieur droit offre, dans son ensemble, l'image d'une sclérose pulmonaire, avec bronchectasies. Les parois des bronches dilatées ont généralement perdu leurs éléments constitutifs normaux. Elles sont infiltrées de lymphocytes, parfois aussi d'éléments plus polymorphes, mais rien ne permet d'attribuer à la lymphogranulomatose la production d'une telle lésion. Le nodule blanchâtre signalé dans cette région montre l'image d'un granulome fibreux sur la spécificité histologique duquel on ne peut par contre émettre le moindre doute.

OBSERVATION 14

Lymphogranulomatose intestinale, histologiquement atypique.

M^{me} Ta... (Germaine), trente-cinq ans, entre à l'hôpital Saint-Joseph parce que, depuis trois ans, elle présente de façon continue une sensation de gêne, de pesanteur épigastrique, sans douleurs vraies, et sans que les repas exercent une influence quelconque. Depuis la même époque, elle présente, trois ou quatre jours par mois, parfois pendant une semaine, des vomissements alimentaires survenant une fois dans la journée et n'ayant jamais contenu de sang. Elle signale aussi des alternatives de diarrhée et de constipation. Depuis trois ans, elle maigrit de façon continue. Son poids est passé de 66 kilos, en 1925, à 48 kilos, actuellement. Depuis juin 1928, elle n'est plus réglée. Il faut noter que, malgré les troubles digestifs, malgré l'altération de l'état général, elle conserve un excellent appétit.

Toujours bien portante avant ces trois dernières années, la malade a eu deux enfants, tous deux bien portants, ainsi que son mari.

L'examen montre une femme maigre, de taille moyenne, un peu pâle. Au niveau de l'abdomen, on ne trouve rien de particulier, aucune douleur, aucune contracture, aucun signe objectif. Le foie et la rate paraissent de volume normal. Le toucher vaginal est également négatif. Le cœur et les poumons paraissent normaux.

L'examen radioscopique a été pratiqué par le docteur Chauffour.

Premier examen, le 30 novembre 1928. Transit gastrocolique de durée normale. Estomac vide à jeun, dont les parois sont nettement dessinées sur toute leur étendue. Le péristaltisme se produit normalement. On observe en position debout, au niveau de l'angle duodénal supérieur, une image anormale de petites chambres à air. La première portion du duodénum se remplit largement, mais la deuxième paraît très étroite, irrégulière et est effacée derrière la première portion et la région prépylorique. L'étude du duodénum en position couchée est très gênée par la réplétion de l'angle hépatique.

Conclusion : examen en faveur d'une lésion duodénale, provoquant un certain degré de sténose, mais sans signes suffisamment nets pour attester son existence.

Deuxième examen, 4 décembre 1928. On observe, comme lors du premier examen, une petite chambre à air au niveau de l'angle duodénal supérieur. On distingue, en outre, au niveau de la première portion, un petit résidu de liquide transparent. En position couchée, on trouve une gêne manifeste au niveau de la troisième portion.

Sur ces données, on porte le diagnostic de sténose de la troisième portion du duodénum et on décide d'intervenir.

OPÉRATION le 6 décembre 1928 (docteur Leuret). — Anesthésie au chloroforme. Incision sus-ombilicale médiane. L'estomac, exploré tout d'abord, paraît absolument normal, de même que la portion sus-mésocolique du duodénum. On relève le côlon transverse et son méso. L'angle duodéno-jéjunal paraît également normal. Mais au niveau de la racine du mésentère, au point où cette racine croise la troisième portion du duodénum, il existe une masse dure sur laquelle le péritoine paraît épaissi, scléreux. Cette masse, mal limitée, de consistance ferme, est évidemment inextirpable.

On décide de faire une gastro-entérostomie.

En examinant le jéjunum, pour y choisir le point convenable, on est frappé par la présence, dans l'insertion du mésentère sur l'intestin, de tout un chapelet de petites nodosités ayant approximativement la taille d'un grain de riz et se suivant régulièrement sur toute la longueur de l'intestin grêle. On a exploré ainsi un mètre d'intestin. La racine du mésentère est un peu élargie par ces nodosités, mais, à part cela, ne présente rien d'anormal. L'intestin lui-même donne l'impression d'être un peu épaissi. L'hypothèse de tuberculose n'est soulevée que pour être immédiatement rejetée sur le simple aspect des lésions.

On pratique alors, aux fins d'examen histologique, la résection d'environ 10 centimètres d'intestin. Le bout inférieur est abouché dans l'estomac (gastro-entérostomie latéro-terminale) ; le bout supérieur est fermé par un double surjet et abouché dans le segment inférieur, par une entéro-entérostomie latéro-latérale, au bouton de Jaboulay. La paroi est fermée en un plan au fil de lin. Surjet cutané au catgut.

SUITES OPÉRATOIRES. — Le lendemain de l'opération, la malade est légèrement choquée. D'emblée, elle tousse un peu, et surtout crache beaucoup :

expectoration muco-purulente qui, microscopiquement, ne contient que des polynucléaires, des cocci et des diplocoques banaux, d'assez nombreux spirilles ressemblant aux spirilles de Vincent et quelques bacilles fusiformes.

Le troisième jour, la malade se plaint d'un point de côté droit et d'une légère oppression. L'examen montre quelques râles sibilants disséminés dans les deux poumons et une très légère diminution du murmure vésiculaire à la base droite.

Ces signes se précisent et, le 16 décembre 1928, on trouve, avec les mêmes troubles fonctionnels, l'ensemble symptomatique suivant (docteur Descomps) : matité franche de la base droite sur quatre travers de doigt, diminution des vibrations vocales, silence respiratoire avec respiration un peu soufflante vers l'aisselle, pectoriloquie aphone. Dans l'ensemble des deux poumons, quelques ronchus disséminés; quelques râles sous-crépitaux au niveau de la base droite, après la toux.

Cœur normal. Rate percutable sur deux travers de doigt.

La plaie opératoire est en parfait état.

Examen radioscopique : la forme normale de l'hémi-diaphragme droit n'est pas visible. On trouve, à deux travers de doigt environ au-dessus de la situation normale de celui-ci, une ombre à limite supérieure absolument horizontale, et il est impossible, en quelque position qu'on mette la malade, de retrouver trace du sinus costo-diaphragmatique.

On fait en pleine matité une ponction exploratrice qui ramène, sans difficulté, un liquide séro-fibrineux, légèrement trouble. Presque aussitôt, au delà de cette lame de liquide, on arrive au contact du diaphragme dont les mouvements se transmettent à l'aiguille. On pousse l'aiguille plus profondément. Il ne vient qu'une goutte de sang. Il n'existe aucune collection sous-diaphragmatique.

Après l'évacuation du liquide, le sinus costo-diaphragmatique est devenu plus transparent à la radioscopie. On peut maintenant suivre le contour de l'hémi-diaphragme. On voit que la coupole diaphragmatique droite est surélevée dans sa partie moyenne plus près du centre phrénique que du sinus costo-diaphragmatique, par une bosselure régulièrement arrondie dont le versant interne est plus abrupt que le versant externe. En faisant tourner la malade, on met en évidence une seconde bosselure plus postérieure et plus externe.

Le 19 décembre 1928, la matité est moins franche. On entend, jusqu'à la base, le murmure vésiculaire un peu atténué. Gros frottements pleuraux.

Une numération globulaire a montré :

Globules rouges	3.580.000
Globules blancs	20.000
Hémoglobine	65 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	87 %
Monocytes	7
Mononucléaires	3
Lymphocytes	2
Cellules de Türck	1

A partir de ce moment, les signes fonctionnels disparaissent complètement, sauf l'expectoration qui n'a que très légèrement diminué. Le 7 janvier 1929, les signes physiques sont sans changements : à l'écran, on suit encore le

contour du diaphragme qui présente le même aspect qu'auparavant : le sinus et la base sont un peu obscurs. La malade quitte alors le service et, malgré tous nos efforts, il nous a été impossible d'obtenir, depuis cette époque, des nouvelles quelconques.

HISTOLOGIE. — L'intestin est envahi, tantôt d'une manière diffuse, tantôt d'une façon circonscrite et nodulaire, par une infiltration dense d'éléments cellulaires. Cette infiltration prédomine nettement au niveau de la sous-muqueuse, se propageant en dedans à la muqueuse, dont les culs-de-sacs glandulaires sont raréfiés, mais dont l'épithélium de revêtement est intact. En dehors, elle s'insinue entre les faisceaux de la musculuse, les détruit parfois sur de larges zones et atteint de la sorte la sous-séreuse.

Elle est constituée surtout par des éléments de la lignée lymphoïde, lymphocytes pour la plupart, mais aussi quelques lymphoblastes. Il semblerait donc, à un examen superficiel, qu'il s'agisse d'un lymphocytome; cependant, une étude plus attentive révèle un indiscutable polymorphisme cellulaire; on remarque quelques plasmocytes, quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (principalement dans la muqueuse), et surtout d'assez nombreux éléments à protoplasma abondant, à noyau clair, dont la nature histiocytaire est certaine. Parmi ces derniers, il en est dont le noyau vésiculeux, irrégulier, rappelle celui de la cellule de Sternberg. Les mitoses ne sont pas rares. D'autre part, les travées de sclérose sont assez nombreuses, de même que les capillaires à endothélium turgescent.

Il résulte de ces différents caractères qu'un diagnostic de sarcome ne peut être maintenu. Il ne peut pas s'agir non plus d'une inflammation banale ou tuberculeuse. On se trouve ainsi amené à penser à une lymphogranulomatose, dont les caractères ne sont sans doute pas ceux de la maladie de Paltauf-Sternberg, mais bien ceux d'une forme atypique à type d'hyperplasie lymphoïde.

OBSERVATION 15

Lymphogranulomatose de l'enfant, à type réticulaire prédominant (1).

M... (Georges) est né le 30 juin 1922.

Son père est mort d'endocardite rhumatismale, sa mère est bien portante.

Il a eu la rougeole en 1926, la coqueluche en 1927.

Le début de la maladie remonte à 1927. A la suite de la coqueluche apparaît une adénopathie cervicale; elle débute au-dessous de l'angle gauche du maxillaire inférieur et s'étend de proche en proche, en même temps que les ganglions grossissent progressivement.

Au début de 1929, l'abdomen commence à grossir et la fièvre apparaît. L'enfant pâlit, perd son entrain; cependant il conserve l'appétit et ne maigrit pas.

L'enfant entre à la salle Bouchut le 11 juillet 1929, deux ans après la constatation des premiers symptômes. Il est âgé de sept ans. Sa taille de

(1) Cette observation provient du service de M. le professeur Nobécourt, auquel je suis heureux d'adresser ici mes remerciements. Elle a été publiée antérieurement : P. NOBÉCOURT, R. MARTIN, R. LIÈGE, P. FOULON et J. STAVROPOULOS : « Considérations cliniques, anatomiques et expérimentales sur trois cas de lymphogranulomatose chez l'enfant. » (*Annales de Médecine*, t. XXVIII, n° 5, décembre 1930, p. 563.)

114 centimètres est moyenne. Son poids de 20 kil. 400 est supérieur de 1 kil. 800 à la normale. Il est pâle ; ses conjonctives, ses lèvres sont peu colorées. Il a de la fièvre, sa température est de 37°-37°6 le matin, 38°2-38°9 le soir.

Du côté gauche du cou, dans les régions sous-angulo-maxillaire, carotidienne et sus-claviculaire, on constate des saillies irrégulières, formées par des ganglions plus ou moins gros, mobiles, indolents, sans périadénite, présentant une rénitence normale. Dans les aisselles et les aines, on perçoit quelques petits ganglions de caractère banal.

L'abdomen est gros ; du côté gauche se dessine un réseau veineux un peu plus développé qu'ailleurs.

La rate est très grosse ; elle descend presque jusqu'à la crête iliaque et dépasse l'ombilic ; elle est facile à palper, de consistance ferme.

Le foie est un peu gros.

Les amygdales sont hypertrophiées.

Dans l'espace interscapulo-vertébral, il existe une légère submatité à gauche, une respiration un peu soufflante des deux côtés.

Le cœur est normal, le pouls est à 130.

Les urines, peu abondantes, ne contiennent ni sucre ni albumine.

L'enfant reste à l'hôpital pendant cinq mois, jusqu'à sa mort. La fièvre est permanente avec de courtes périodes de rémissions, où elle diminue sans disparaître. Son type varie suivant les périodes : tantôt elle présente de grandes oscillations, de 37°5-37°8 le matin à 39°-40° le soir ; tantôt elle se maintient entre 39° et 40° ; dans son ensemble elle dessine plusieurs ondes.

Pendant le séjour à l'hôpital, la taille ne varie pas.

Le poids augmente un peu et atteint 22 kilos le 31 octobre, puis il diminue. Jusqu'à cette époque, l'état général reste relativement assez bon.

Les ganglions périphériques ne se modifient pas : la rate, le foie augmentent. Celui-ci, sur la ligne mamelonnaire, mesure 12 centimètres avec débord de 5 centimètres sur la ligne médiane, à partir de la base de l'appendice xyphoïde.

Une hémoptysie assez abondante se produit le 16 octobre.

Une hématurie survient le 20 octobre ; elle ne dure que quelques jours.

Des RECHERCHES de différents ordres sont poursuivies :

1° Les *réactions de Bordet-Wassermann*, pratiquées à six reprises, sont toutes négatives (H⁻-H⁺).

2° Une *radiographie du thorax*, faite le 3 décembre 1929, permet de voir dans la région hilare, aussi bien à droite qu'à gauche, des masses sombres, polycycliques, à contours flous, témoins vraisemblables d'une adénopathie trachéo-bronchique bilatérale. Le parenchyme pulmonaire, relativement sain à droite, présente à gauche, au niveau de tout le lobe inférieur, des taches de taille inégale, donnant l'impression d'une infiltration bacillaire avancée.

3° Les *examens de sang* montrent des modifications importantes ; le 12 juillet, on note :

Hémoglobine	70 %
Globules rouges	3.200.000
— blancs	1.600
Polynucléaires neutrophiles.....	60 %
— éosinophiles	0
— basophiles.....	0
Lymphocytes	8
Moyens monos	10
Grands monos	18
Formes de transition.....	4

4° Des *ponctions de la rate* faites à deux reprises en juillet ne montrent que des éléments normaux ; on ne voit pas de parasites.

5° La *résistance globulaire* est étudiée le 10 octobre. Le début de l'hémolyse se produit dans une solution contenant 4,4‰ de NaCl ; l'hémolyse totale dans une solution contenant 3,8‰ de NaCl. Le sang ne contient ni autohémolysines, ni hétérohémolysines.

6° Le *temps de saignement* et le *temps de coagulation* sont étudiés à deux reprises. Une première fois, le 22 juillet, le temps de coagulation est d'un quart d'heure, le temps de saignement de deux minutes. Une seconde fois, le 8 octobre, le temps de coagulation en tubes est de dix-huit minutes ; le temps de saignement est de quatre minutes.

7° Des *hémocultures* restent négatives.

8° Une *intradermo-réaction à la mélitine* de Burnet est négative.

9° Diverses recherches humérales et bactériologiques sont entreprises pour déceler la tuberculose :

a) Six *cutiréactions à la tuberculine* sont négatives ; il convient de noter que la dernière a été pratiquée le 11 décembre, soit trois jours avant la mort.

b) Une *réaction à la résorcine* de Vernes est pratiquée par le docteur Prétet le 22 juillet ; la densité photométrique du sérum est de 20 ; la réaction est négative.

c) Une recherche par examen direct sur lame des *bacilles de Koch* dans les crachats, le 17 octobre, est négative.

d) Une *inoculation au cobaye* d'une partie d'un ganglion prélevé par biopsie est négative. Nous y reviendrons.

Les examens répétés de sang montrent une diminution graduelle du nombre des hématies, qui tombe à deux millions par millimètre cube, le 25 octobre, une baisse de l'hémoglobine jusqu'à 55 %, la valeur globulaire étant de 1,3. D'autre part, le nombre des leucocytes reste faible ; de 1600 par millimètre cube le 12 juillet, il s'élève à 3850 le 22 juillet, puis revient à 1600 le 25 octobre.

Il se produit donc une anémie progressive sans signes de rénovation sanguine, sauf une légère poikilocytose, tandis que la leucopénie reste permanente. Par contre, le nombre des polynucléaires neutrophiles, pour 100 leucocytes, monte à 60, 68, 72, 80. Il n'y a pas d'éosinophilie ; on trouve, tout au plus, un éosinophile pour 100 leucocytes.

Devant l'aggravation graduelle de l'anémie qui paraît bien attribuable à une destruction globulaire dans la rate, nous faisons pratiquer la splénectomie ; deux transfusions de sang pur importantes précèdent cette intervention.

La première est pratiquée le 12 octobre, elle est de 375 centimètres cubes ; elle précède l'intervention de vingt-huit jours.

La seconde, de 500 centimètres cubes, est faite la veille de l'acte opératoire. Quelques minutes avant l'opération, on injecte un demi-milligramme d'adrénaline.

La splénectomie est pratiquée le 9 novembre par le docteur l'èvre, chef de clinique du professeur Ombredanne.

L'opération est facile et permet de retirer une rate énorme de 850 grammes ; la surface irrégulière présente des nodosités de taille variant depuis une tête d'épingle jusqu'à une noix. A la coupe, le parenchyme splénique est bourré de nodules blanchâtres ayant l'aspect de métastases multiples.

Le surlendemain de l'opération, on pratique une nouvelle transfusion de 325 centimètres cubes.

Grâce à ces transfusions sanguines préalables et consécutives, l'intervention est bien supportée. Les suites opératoires sont régulières.

Avant l'opération, la fièvre avait diminué. A partir du 16 novembre, elle remonte et se maintient entre 39 et 40°.

En même temps apparaissent de la toux et des foyers de râles sous-crépitaux fins dans les poumons. L'enfant maigrit rapidement ; le 12 décembre, son poids tombe à 16 kil. 350.

Par contre, le nombre des globules rouges augmente: 3.400.000 le 25 novembre, 4.050.000 le 2 décembre, 4.100.000 le 9 décembre. Parallèlement, le taux de l'hémoglobine s'élève à 85 % et 87 % ; la valeur globulaire s'abaisse à 1. On note également l'élévation du nombre des leucocytes à 5280, 6400, 12.800, et du taux des polynucléaires neutrophiles à 92 %, 89 %, 93 %. Il n'y a toujours pas d'éosinophilie.

Ces modifications du sang paraissent être la conséquence de la splénectomie. Toutefois, l'enfant a pris chaque jour, du 21 novembre au 3 décembre, 125 grammes de foie de veau, puis jusqu'au 9 décembre deux ampoules d'Hépatol de 2 centimètres cubes.

Finalement, le malade présente une dyspnée croissante et de la cyanose ; il meurt le 14 décembre dans une crise de dyspnée semblable à celle de la granulie pulmonaire.

AUTOPSIE. — A l'ouverture du thorax, on voit dans la région médiastinale antérieure et supérieure une grosse masse adhérente au sternum, mais sans érosion de cet os. Cette masse est formée par la réunion de plusieurs ganglions. Tous ces ganglions sont ramollis et ont un aspect caséux.

Il existe quelques cuillerées à café de liquide citrin dans chaque plèvre.

Le poumon droit pèse 500 grammes. Il est de couleur lie-de-vin ; les scissures sont libres ; la surface de l'organe est parsemée de petits points blanchâtres ; certains ont le volume d'une tête d'épingle, d'autres plus gros sont du diamètre d'une lentille.

Il existe, dans la région postérieure du lobe inférieur, un nodule beaucoup plus volumineux, de la taille d'une noix, mal limité, induré et ramolli au centre.

La plèvre pariétale postérieure présente une tache blanchâtre très large qui correspond au noyau décrit, mais le feuillet pleural se détache des côtes et celles-ci ne sont point attaquées.

Sur la coupe, le poumon est parsemé de granulations ; on voit, en outre, une caverne et un noyau de la taille d'une amande en train de se ramollir et de se transformer en caverne.

Le poumon gauche pèse 400 grammes ; son aspect extérieur est identique à celui du poumon droit. Il existe dans le lobe inférieur un gros noyau en voie de ramollissement. La plèvre pariétale postérieure présente une tache blanchâtre correspondant à ce noyau.

Les côtes sont intactes.

On trouve sur la coupe, dans la région hilare, des ganglions ramollis rappelant l'aspect des ganglions tuberculeux.

Le *péricarde* contient un peu de liquide citrin ; le *cœur* pèse 250 grammes ; sa coupe a un aspect normal.

Le *foie* pèse 1170 grammes ; il est pâle, dur à la coupe, de consistance scléreuse, et ne présente aucun nodule.

Le *rein gauche* est d'aspect normal ; il pèse 100 grammes, son hile est entouré

de petits ganglions. Le *rein droit* pèse 80 grammes ; il est parsemé d'étoiles hémorragiques et présente quelques petits noyaux.

Le *pancréas* est dur, scléreux et blanc à la coupe. Au devant de lui, il existe une grosse masse ganglionnaire.

On trouve par ailleurs une énorme masse ganglionnaire lombo-aortique et de nombreux ganglions mésentériques.

Le *cerveau* est d'aspect normal et la coupe ne révèle rien de particulier.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES PIÈCES PRÉLEVÉES PAR BIOPSIE, DE LA RATE ENLEVÉE CHIRURGICALEMENT, ET DES DIFFÉRENTS ORGANES PRÉLEVÉS A L'AUTOPSIE. — *Ganglion cervical* (biopsie). — A un faible grossissement, la structure ganglionnaire normale est complètement bouleversée ; elle est remplacée par un tissu homogène qui présente partout un aspect identique.

A un grossissement plus fort, on remarque immédiatement trois faits importants :

- 1° La diminution très marquée du nombre des lymphocytes ;
- 2° L'hyperplasie du réticulum et des cellules réticulaires ;
- 3° La sclérose avec lésions vasculaires.

Sur une coupe colorée à l'hématéine éosine, la trame réticulaire est beaucoup plus apparente que normalement. Elle forme un réseau dont les éléments constitutants sont épaissis et se colorent en bleu plus ou moins franc par le bleu d'aniline. En certains points, les fibres deviennent confluentes et leur coloration bleue est énergique : indice d'une sclérose qui est également évidente au niveau de la capsule.

Entre les mailles du réticulum, surtout dans les zones où la sclérose est moins accentuée, on voit des éléments cellulaires de divers ordres ; il n'y en a qu'un, deux ou trois dans chaque logette. Ce sont :

1° Des lymphocytes, en petit nombre ;

2° Des cellules volumineuses (cellules réticulaires), qui constituent — et de loin — l'élément prédominant. Elles ont un protoplasma en général abondant, finement granuleux, bien coloré par l'éosine, et un noyau clair, avec un réseau chromatinien assez grêle et un gros nucléole. Ces cellules sont en général assez régulières, et toutes semblables les unes aux autres ; toutefois, quelques-unes sont plus volumineuses et ont un noyau également clair, mais un peu bourgeonnant. Enfin, d'autres cellules, très rares à la vérité, mais qu'on découvre cependant assez facilement, ont un noyau franchement bourgeonnant, hyperchromatique, entouré d'un protoplasma lui-même plus basophile ; leur aspect est celui d'une cellule de Sternberg. Certaines de ces grandes cellules possèdent plusieurs noyaux.

Nous n'avons trouvé ni *polynucléaires neutrophiles*, ni *éosinophiles*, ni *plasmocytes*.

Les vaisseaux sanguins ont une paroi un peu épaissie ; leur endothélium est saillant.

Il existe, en outre, des cavités limitées par une épaisse membrane collagène et dont l'endothélium est nettement hyperplasique : grandes cellules très comparables aux cellules réticulaires que nous avons décrites, à moitié détachées dans la cavité et parfois réunies l'une à l'autre par des prolongements protoplasmiques. Il semble, sans qu'on puisse l'affirmer, que ces cavités correspondent à des sinus lymphatiques.

L'examen de nombreuses coupes colorées par le Ziehl n'a pas permis de déceler des bacilles acido-résistants.

Ganglion splénique (prélevé lors de l'intervention). — La structure générale est la même que celle du ganglion cervical. La trame réticulaire est épaissie, se colore bien par le bleu d'aniline. La sclérose est irrégulièrement distribuée. Il existe en certains endroits des placards de tissu fibreux ne renfermant que peu d'éléments cellulaires ; à leur niveau, la substance fondamentale forme des faisceaux épais, mal colorés par le bleu et donnant l'impression d'une hyalinisation.

Les éléments cellulaires, de même que dans le ganglion cervical, sont représentés par de grandes cellules réticulaires à protoplasma granuleux et à noyau clair, et par des lymphocytes. Il existe aussi quelques polynucléaires neutrophiles, mais pas d'éosinophiles.

Les cellules de Sternberg sont nombreuses, elles sont toujours du type cellule de Langhans, possédant 2 à 8 noyaux.

On ne voit pas de bacilles de Koch sur les lames colorées au Ziehl.

Rate. — Il est en général difficile de faire la distinction entre les lésions des corpuscules de Malpighi et celles de la pulpe rouge ; cependant, dans certaines zones où le tissu splénique est encore relativement conservé, cette distinction peut être faite.

En effet, on voit des corpuscules de Malpighi dont l'artériole centrale est entourée d'éléments à corps protoplasmique volumineux, à noyau parfois irrégulier, en tous points semblables à celles du ganglion. Ce ne sont pas des cellules de Sternberg types, mais des *cellules réticulaires hyperplasiées, premier stade de la cellule de Sternberg*.

Dans la région centrale, au pourtour de l'artériole, la trame réticulaire est presque inexistante et n'est représentée que par des fibrilles extrêmement fines prenant mal le bleu d'aniline. Au contraire, à mesure qu'on s'éloigne vers l'extérieur, cette trame augmente d'épaisseur pour former à la périphérie un véritable anneau fibreux entourant le corpuscule et contenant dans ses mailles de grandes cellules identiques à celles déjà décrites. Il existe des suffusions hémorragiques au pourtour de la plupart de ces nodules.

Ces nodules sont les plus petits de ceux qui parsèment la rate ; ils paraissent correspondre à la phase initiale des lésions, au niveau du corpuscule de Malpighi.

Par ailleurs, la pulpe rouge est elle aussi le siège d'un processus identique ; ce processus est plus difficile à mettre en évidence, car, en raison de la confluence des nodules, il ne reste que peu de sinus encore visibles. Lorsqu'ils sont atteints, on ne saurait dire s'il s'agit d'une lésion née sur place ou d'une propagation provenant d'un nodule corpusculaire voisin.

Les sinus — encore persistants — ont leur cavité élargie, bien arrondie sur les coupes transversales. Leur endothélium est souvent hyperplasié : les noyaux font saillie dans la lumière. Parfois même, la cellule prend une forme globuleuse, ne tenant plus à la paroi que par une de ses extrémités ; le protoplasma paraît alors plus abondant que normalement, le noyau plus volumineux et souvent un peu bourgeonnant.

On saisit là, semble-t-il, le premier stade d'une cellule de Sternberg en voie de formation. A un degré de plus, ces cellules endothéliales se libèrent ; elles sont nombreuses au milieu de la cavité parmi les globules rouges. En quelques points, certaines de ces cellules sont très volumineuses, ont un noyau très bourgeonnant, hyperchromatique ; ce sont des cellules de Sternberg typiques.

Ces faits traduisent ici le rôle des cellules endothéliales dans la genèse des cellules de Sternberg.

On retrouve d'ailleurs des images analogues au niveau de vaisseaux plus volumineux, tels que les artérioles des corpuscules.

Dans les zones subnormales, où les sinus sont bien conservés, les cordons de Billroth sont peu visibles. On a l'impression qu'il n'existe là que des sinus à parois épaissies, sans cordons intermédiaires.

Mais, en d'autres points, il semble qu'on assiste à la genèse du processus granulomateux au niveau de ces cordons. Ils sont alors bourrés d'éléments cellulaires variés : cellules assez volumineuses à noyau clair, polynucléaires neutrophiles, rares lymphocytes et rares éosinophiles. En certains points, ces éléments cellulaires forment de petits nodules, parfois bien isolés au milieu de la pulpe.

Tous les éléments constitutants de la rate prennent donc part à la formation du granulome. On ne peut apprécier leur rôle respectif que dans des points très limités, où les lésions sont encore jeunes. A des stades plus avancés, en effet, les nodules sont plus ou moins volumineux, irréguliers, centrés parfois par un artériole; dans leur constitution, les lésions pulpairees ont dû jouer un rôle, à côté des lésions corpusculaires. Les plus volumineux atteignent environ un centimètre de diamètre.

Alors que l'image histologique ne présente pas, au début, l'aspect typique décrit par Sternberg, elle devient de plus en plus nette à mesure que les nodules examinés sont plus volumineux. Le polymorphisme cellulaire s'accroît, la sclérose apparaît. Il existe encore de nombreuses cellules réticulaires, mais elles prennent de plus en plus l'aspect des cellules de Sternberg; tantôt, ce sont des cellules multinucléées, type Langhans, tantôt des cellules à noyau bourgeonnant, type mégacaryocytaire.

A côté d'elles se trouvent des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des lymphocytes et quelques rares plasmocytes.

En un mot, l'aspect classique de la lymphogranulomatose la plus pure se trouve réalisé.

Sur aucune coupe on n'a pu mettre en évidence de bacilles de Koch.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES ORGANES PRÉLEVÉS A L'AUTOPSIE. — Les reins, le pancréas, le foie, les poumons présentent des lésions de même ordre qui n'ont apparemment aucun rapport avec les lésions ganglionnaires et spléniques :

1° *Rein*. — Les cellules nobles sont profondément altérées, mais il s'agit certainement d'un phénomène de cadavérisation et, dans son ensemble, l'organe est sensiblement normal. Ce qui attire l'attention, ce sont des formations nodulaires que l'on trouve, aussi bien dans la corticale que dans la médullaire; les plus petites, uniquement cellulaires, sont constituées par un amas de polynucléaires mélangés à de nombreuses cellules rondes et à des éléments de type épithélioïde.

Dans une seule de ces formations existe une cellule géante type de Langhans. Par la coloration au Ziehl, on met en évidence de nombreux bacilles acido-résistants, souvent granuleux.

2° *Foie*. — Les lésions sont du même type général que dans le rein. Les nodules y sont toutefois plus riches en polynucléaires, au point que certains d'entre eux ont l'aspect de petits abcès, dans lesquels abondent les bacilles acido-résistants; ils sont presque tous situés au voisinage d'un espace porte.

3° *Pancréas*. — Les nodules sont largement nécrotiques; il ne persiste à la périphérie que quelques éléments cellulaires de type épithélioïde; les polynucléaires sont très rares, les bacilles acido-résistants sont nombreux.

4° *Poumons*. — L'étude de leurs lésions mériterait à elle seule un long développement, surtout du point de vue des réactions élémentaires du parenchyme à l'agent infectant. Mais ce serait dépasser le cadre de ce travail et nous nous bornerons à une description succincte.

On se rappelle que, macroscopiquement, on peut distinguer des formations de deux ordres : d'une part, des nodules assez volumineux, d'aspect caséux, dont l'un est excavé; d'autre part, une multitude de fines granulations à centre souvent jaunâtre.

Il n'y a pas histologiquement de différence essentielle entre ces types, qui relèvent tous deux de la même étiologie et ne doivent sans doute leurs aspects divers qu'à la durée plus ou moins longue de leur évolution. Ils sont l'expression d'une alvéolite à bacilles acido-résistants dont on peut suivre les stades progressifs.

Les lésions les plus massives sont de vastes plages d'aspect caséux, sans aucun élément cellulaire, bourrées de bacilles, avec l'ombre encore visible d'un réseau alvéolaire; elles sont cerclées par une mince couronne d'alvéolite fibreuse. Ça et là, quelques squelettes vasculaires persistent avec leurs fibres élastiques.

A un degré de moins, ce sont des nodules miliaires, à centre parfois nécrotique, formés d'un amas d'alvéoles remplis d'éléments cellulaires, presque uniquement des polynucléaires, quelques macrophages, le tout farci de bacilles acido-résistants intra ou extra-cellulaires.

Enfin, les zones de parenchyme pulmonaire qui entourent ces nodules présentent les altérations les plus légères. Les parois intervalvéolaires sont épaissies par la congestion de leurs capillaires; les cellules alvéolaires sont gonflées; les unes sont encore adhérentes à la paroi, d'autres sont « tombées » dans la cavité de l'alvéole. Quelques polynucléaires se joignent à elles, les uns encore intra-septaux, les autres déjà libres. Les lymphatiques périvasculaires sont en partie oblitérés par des macrophages. De nombreux bacilles se voient un peu partout, aussi bien intra qu'extra-cellulaires. On en trouve même dans les vaisseaux sanguins, libres au milieu des globules rouges, ou bien inclus, au nombre de deux ou trois, dans le protoplasma d'un polynucléaire.

Il s'agit donc d'une infection massive des poumons, surtout par voie sanguine, aussi peut-être par voie lymphatique. Cette dissémination a dû se faire, semble-t-il, par poussées successives; tout au moins, les lésions qu'elle a produites sont apparues par échelons, les unes après les autres.

Les caractères des bacilles trouvés sont ceux du bacille de Koch et les inoculations au cobaye en ont apporté la confirmation.

RÉSULTATS DES INOCULATIONS. — Ces inoculations pratiquées par le docteur Brunet sont particulièrement intéressantes :

1° Un premier cobaye est inoculé, du vivant du malade, avec le ganglion cervical prélevé lors de la deuxième biopsie (14 octobre 1929); sacrifié le 29 avril 1930, il ne présente aucune lésion tuberculeuse;

3° Lors de la splénectomie, un morceau de rate est prélevé et inoculé à un cobaye, le 9 novembre. L'animal meurt le 3 février 1930. Il présente une tuberculose généralisée de tous les organes. Plusieurs fragments de poumon, rate, ganglions sont examinés histologiquement : on constate une image typique de tuberculose avec nodules caséux plus ou moins volumineux, une ordination folliculaire nette dans les organes lymphoïdes. Sur les coupes colorées au Ziehl, on voit de nombreux bacilles acido-résistants ayant la morphologie du bacille de Koch;

4° Un cobaye est inoculé le 14 décembre 1929, lors de l'autopsie du malade, avec le caséum retiré des ganglions trachéo-bronchiques. Il meurt le 2 janvier, soit au bout de dix-huit jours.

On trouve un petit ganglion inguinal, gros comme une lentille, au voisinage du point d'inoculation, et un ganglion lombo-aortique plus volumineux, gros comme un pois. A la coupe, ces ganglions ne présentent pas de zones caséuses, mais les frottis sur lames montrent l'existence de bacilles acido-résistants.

Il n'y a pas de lésions tuberculeuses visibles au niveau des différents viscères.

Les ganglions sont examinés histologiquement ; ils se révèlent atteints des mêmes lésions : la zone centrale de l'organe semble être constituée par un abcès. On y trouve, en effet, des polynucléaires en général très altérés, disséminés dans une substance nécrotique ; au pourtour de cette zone, les polynucléaires forment une barrière dense qui dessine une sorte de couronne sombre. A l'extérieur de cette couronne, le tissu ganglionnaire est également très remanié ; on n'y trouve plus de follicules lymphoïdes, mais seulement un tissu de granulation dans lequel, à côté de lymphocytes et de polynucléaires, prédominent des cellules assez volumineuses à noyau pâle, fréquemment anastomosées avec leurs voisines. Ce sont des éléments réticulaires dont la morphologie rappelle celle des cellules épithélioïdes. Un réseau collagène assez dense isole en certains endroits ces cellules les unes des autres.

Par la coloration de Ziehl, on met en évidence de très nombreux bacilles acido-résistants, presque uniquement dans la zone centrale et dans la couronne de polynucléaires qui l'entoure.

OBSERVATION 16

Infection chronique du doigt. Réticulo-endothéliose. Vitiligo généralisé (1).

M. H... (Jean), âgé de cinquante-sept ans, est venu consulter pour la première fois en juin 1929. Travaillant dans une usine métallurgique, il avait été blessé en 1927 au médius gauche par un éclat de fer ou d'acier ; depuis lors, la phalangette de ce doigt n'avait cessé de présenter, dans la région unguéale, une plaie légèrement suppurante. Celle-ci s'était finalement cicatrisée vers le mois d'avril 1929, ayant par conséquent duré près de deux ans. Lorsque nous vîmes ce sujet, deux mois plus tard, le doigt restait épaissi, l'ongle à peu près détruit, et toute la région dorsale de la phalangette était infiltrée, scléreuse, violacée. D'ailleurs, il ne venait pas nous consulter pour ce reliquat d'infection digitale, mais bien pour des grosseurs qu'il avait vu apparaître du même côté, au coude et à l'aisselle, en mars ou avril 1929, précisément au moment où sa plaie avait achevé de se fermer. Ces grosseurs s'étaient rapidement développées en même temps qu'il se sentait un peu fatigué, maigrissait, et éprouvait, disait-il, de la gêne à respirer.

A l'examen, on était frappé par un certain degré de pâleur de la peau et des muqueuses. Cet homme paraissait d'ailleurs d'une constitution assez robuste ; l'auscultation ne révélait rien d'anormal au cœur ni au poumon ; la palpation ne décelait aucune hypertrophie des viscères abdominaux ; les réflexes tendi-

(1) Cette observation a été publiée en collaboration avec MM. F. COSTE et A. HERRENSCHMIDT, à la *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 20 février 1931, p. 360.

neux, oculaires n'étaient point modifiés. On trouvait au Vaquez une tension artérielle de 13 1/2-9 ; l'interrogatoire ne révélait chez lui d'autre antécédent morbide qu'une tendance aux bronchites répétées, une congestion pulmonaire survenue trois ans auparavant ; un frère et une sœur étaient morts de la poitrine.

Seuls retenaient l'attention les accidents locaux : à la face interne du coude gauche se voyait une tuméfaction grosse comme un œuf de pigeon, arrondie, recouverte d'une peau normale non adhérente ; elle était de consistance tendue, rénitente et complètement indolente.

Dans le creux axillaire, on sentait de grosses masses vraisemblablement ganglionnaires, également indolentes, d'une consistance dure, pierreuse.

Une ponction de la masse sus-épitrochléenne donna issue à un liquide hémattique, sortant *sous pression* : l'examen montra qu'il s'agissait de sang pur dont l'inoculation à deux cobayes fut négative, de même que son ensemencement dans divers milieux de cultures.

L'examen radioscopique permit de vérifier l'intégrité du médiastin et des champs pulmonaires.

Le malade fut montré à M. Robineau qui pratiqua, le 9 juillet 1925, l'exérèse de la grosseur du coude. Il constata qu'il s'agissait d'une tumeur pseudo-anévrismatique ou hématokystique, sus-aponévrotique : elle comprimait les plans voisins et l'on dut lier, pour l'enlever, la veine basilique et le nerf brachial cutané interne ; le malade conserva une bande d'hypoesthésie au bord interne de l'avant-bras.

L'examen histologique décèla dans cette tumeur deux parties adjacentes :

1° D'une part, un *kyste* à parois *fibro-inflammatoires* constituées par du tissu scléreux et un tissu de granulation infiltré de plasmocytes et de lymphocytes.

2° D'autre part, un *ganglion* dont la structure normale avait complètement disparu et qui ne contenait plus de tissu lymphoïde qu'en de rares points : sa presque totalité était occupée par un tissu « tumoral » homogène formé de grosses cellules arrondies ou polygonales, à protoplasme assez abondant, avec un noyau à chromatine poussiéreuse possédant un ou deux gros nucléoles ; tantôt ces cellules forment des plages assez denses et s'anastomosent entre elles à la manière de cellules épithélioïdes, tantôt elles dessinent des travées plus ou moins régulières entre lesquelles on voit des cavités vasculaires. Il s'agit donc d'éléments qui manifestent les aptitudes des cellules réticulo-endothéliales et qui sont évidemment nées de la trame connective du ganglion. Elles sont de dimensions très inégales ; certaines d'entre elles présentent des noyaux monstrueux qui sont assez fréquemment en mitose. Il s'agit donc d'une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial, d'une *réticulo-endothéliose* : sa structure est très homogène, elle n'englobe que très peu d'éléments lymphoïdes.

Le malade reprit son travail, échappant à notre observation pendant plusieurs mois, ce qui nous empêcha de soumettre ses ganglions axillaires à la radiothérapie.

Nous ne le revîmes qu'en janvier 1930 ; il nous apparut alors méconnaissable ; entre temps s'était en effet développé un *vitiligo*, qui débuta au niveau du cou et se généralisa rapidement. Il n'y avait pas d'autre diagnostic dermatologique possible : des taches blanches alternaient avec des bandes hyperchromiques irrégulièrement distribuées, sans trouble de la sensibilité cutanée (ni douleur, ni prurit, ni anesthésie des zones achromiques) ; les poils étaient décolorés au niveau de ces dernières : il n'y avait pas de pigmentation des muqueuses.

Quelque temps après le début du vitiligo, l'état général déclinant de nouveau,

le malade retourna à l'hôpital Necker où M. Robineau, dans un deuxième temps, pratiqua l'exérèse de la tumeur axillaire: il s'agissait bien d'une hypertrophie ganglionnaire grosse comme un poing d'enfant. Son ablation fut facile. A la coupe, ces ganglions apparaissaient en partie ramollis, mais non caséux.

L'examen histologique montre un aspect tout à fait comparable à celui de ganglion sus-épitrochléen; cependant, on peut noter en certains points un caractère moins homogène: les cellules réticulaires sont, dans ces endroits, mélangées à des éléments de la lignée lymphoïde, lymphocytes, plasmocytes, et même à de rares polynucléaires. Comme, d'autre part, certaines des cellules réticulo-endothéliales ont un noyau bourgeonnant ou même multinucléé, on a en certains points — très limités — des aspects rappelant celui de la lymphogranulomatose.

En somme, à l'aisselle comme au coude, il s'agissait de *réticulo-endothéliose*, mais l'aspect du ganglion épitrochléen est purement tumoral, tandis que dans le ganglion axillaire, quelques groupements cellulaires d'allure inflammatoire rompent la monotonie de l'image histologique (1).

Nous eûmes encore l'occasion de revoir en juin 1930 ce sujet qui avait de nouveau repris son travail; il venait de faire une congestion pulmonaire dont il était à peu près remis; il demeurait néanmoins fatigué, mais il semble que des habitudes d'intempérance, un éthyisme signalé par sa femme, jouaient alors le principal rôle. Localement les cicatrices opératoires demeuraient souples, sans récidence, et l'examen radioscopique du thorax continuait à ne rien déceler de pathologique (à part une visibilité exagérée de l'aorte thoracique). La tension artérielle était normale (15-10 au Vaquez).

De nouveau perdu de vue pendant tout l'été, ce sujet a été pris, à la fin de novembre 1930, de douleurs abdominales accompagnées de diarrhée. Le début de ces accidents fut très brusque: violentes coliques survenues au milieu de la nuit et immédiatement suivies d'évacuations intestinales abondantes.

Depuis ce moment, le malade souffre à peu près tous les jours immédiatement après chaque repas, matin, midi et soir. Ces douleurs sont très intenses, situées dans la région du cadre colique. Elles sont à type d'élancement et de torsion, irradient dans le dos et dans la région lombaire, ne sont pas calmées par les médicaments et ne s'accompagnent jamais de vomissements.

A plusieurs reprises, il a remarqué que ses selles étaient noires, mais il ne peut préciser si dans les médicaments qu'on lui donnait il y avait du bismuth. La diarrhée a disparu après sa crise initiale.

Le 30 décembre, une heure environ après le repas du soir, vomissements alimentaires peu abondants, avec diarrhée profuse noire, fétide, et violentes douleurs abdominales.

Par ailleurs, l'appétit est diminué surtout pour les viandes et les graisses. L'amaigrissement est considérable, 10 kilogrammes environ en quelques mois.

Le malade est alors envoyé par son médecin au Centre anticancéreux de la banlieue parisienne, à Villejuif.

Voici la liste des constatations faites depuis son entrée (5 janvier 1931):

Vitiligo généralisé, plus marqué cependant au niveau de la face et du tronc. Il est constitué par des plaques achromiques, plus ou moins vastes, entourées

(1) Lors de la publication de cette observation à la *Société médicale des Hôpitaux* nous avons parlé de *réticulo-endothéliosarcome*. La comparaison de ce cas avec celui dont l'observation va suivre nous a amené à modifier notre opinion.

d'une zone hyperchromique très nette. Au niveau du cuir chevelu, de la barbe, des pilosités thoraciques et pubiennes, les poils sont complètement décolorés lorsqu'ils sont implantés sur une plaque achromique.

Les muqueuses ne présentent aucun trouble de la pigmentation, mais elles sont nettement plus pâles que normalement.

Les cicatrices sus-épitrochléenne et axillaire gauches sont souples. On ne perçoit aucune tuméfaction dans ces régions non plus que dans les autres aires ganglionnaires périphériques.

La palpation abdominale ne révèle aucun point douloureux ni aucune tuméfaction anormale. (Cependant nous avons l'impression que l'épigastre est plus tendu, moins dépressible qu'à nos examens antérieurs. Il n'y a d'ailleurs aucune douleur à ce niveau.)

Foie : normal.

Rate : non percutable.

Poumons : normaux.

Cœur : normal. Tension artérielle (Vaquez), 18 1/2-10 1/2.

Pendant le séjour du malade, différents examens ont été pratiqués.

Urine : coloration et quantité normales. Sucre et albumine, néant.

Selles : les 9, 11 et 15 janvier, recherches du sang négatives. Coloration normale pendant tout le séjour du malade.

Sang : urée, 0 gr. 70 ; albumine du sérum, 99 gr. 35 (docteur Peyre).

Bordet-Wassermann H4 ch.	
Bordet-Wassermann H0 non ch.	
Hémoglobine.....	80 %
Globules rouges.....	3.010.000
— blanches.....	14.000
Polynucléaires neutrophiles.....	57,5 %
— éosinophiles.....	0,5
— basophiles.....	0
Lymphocytes.....	5,5
Mononucléaires.....	24,5
Monocytes.....	12

Epreuve de l'adrénaline :

0

Avant l'injection : pouls, 76 ; tension artérielle, 16 1/2-8 1/2 ; glucidémie : 0 gr. 30.

Injection intra-musculaire de 1 milligramme d'adrénaline.

Trente minutes après : pouls, 84 ; tension artérielle, 17-7 1/4 ; glucidémie, 0 gr. 39 %.

Numération globulaire et formule sanguine :

	Avant	36 minutes après
Globules rouges.....	3.880.000	3.310.000
— blanches.....	17.600	26.800
Polynucléaires neutrophiles.....	72,6 ‰	65,4 ‰
— éosinophiles.....	0,4	0,4
— basophiles.....	1	0,4
Lymphocytes.....	2	4
Mononucléaires.....	10	15,8
Monocytes.....	14	13
Lymphoblastes.....		0,8
Myélocytes.....		0,2

Epreuve de l'atropine :

Avant : pouls, 78 ; tension artérielle, 15 1/2-9.

Quinze minutes après : pouls, 68; tension artérielle : 14-7 3/4.

Epreuve de l'ésérine :

Pas de modifications appréciables du pouls ni de la tension artérielle.

Réflexe oculo-cardiaque : 76-88.

Réflexe pilomoteur : + + +.

Réflexe cœliaque : compression pendant dix secondes :

Indice oscillométrique maximum à 11 1/2 pour une tension artérielle de 18 1/2-10.

Avant	De 1 à 20
Pendant	6 à 15
Trente secondes après.....	5 à 20
Une minute après.....	3 à 20
Deux minutes après.....	3 à 20
Trois minutes après.....	3 à 20
Réflexe oculo-cardiaque quatre minutes après.	80-96

EXAMEN RADIOLOGIQUE (docteur Nemours-Auguste). — Vers le tiers supérieur du côlon gauche on remarque une image de striction irrégulière, longue de 2 à 3 centimètres qui persiste pendant toute la durée de l'examen et qu'on retrouve sur les radioscopies successives. La portion sus-jacente est dilatée. Il semble qu'il s'agisse d'un trouble dû à une néoformation. Des examens radiologiques ultérieurs ne confirmèrent pas ces premiers résultats.

M. Lesure a bien voulu doser à notre demande le soufre et les amino-acides du sang.

Il a trouvé :

Soufre total (en S _‰).....	0,051
— oxydé (en S _‰).....	0,035
Rapport sulfatémique $\frac{ST}{SO}$	0,69
Azote amino-ammoniacal (technique de Ronchèse), en N _‰	0,015

Ces chiffres sont considérés par lui comme normaux.

En raison de l'absence de toute localisation tumorale précise, on ne fait pas de radiothérapie. Le traitement consiste seulement en injections de liposplénine et de novarsénobenzol.

L'état général du malade se relève rapidement ; il engraisse de 10 kilos en deux mois et quitte l'hôpital pour reprendre son travail.

Depuis cette époque, nous ne l'avons revu qu'une fois, en octobre 1931. Il avait de nouveau maigri et se plaignait de douleurs abdominales diffuses. De nouveaux examens radiologiques ne montrèrent aucun fait objectif nouveau.

Le malade ne fut hospitalisé que quelques jours. Il demanda bientôt à rentrer chez lui où, ainsi que nous le sûmes plus tard, il mourut le 30 novembre 1931, dans un état sur lequel nous ne pûmes avoir aucun renseignement.

OBSERVATION 17

Adénopathies inguinales et rétro-crurales bilatérales d'origine vénérienne imprécisée et à structure d'hyperplasie réticulaire.

M. Ro..., cinquante-deux ans, vient consulter le 7 décembre 1931, au Centre anticancéreux de Villejuif, pour une adénopathie inguinale droite apparue deux ans auparavant. Au début, il s'agissait seulement d'une petite nodosité,

grosse comme une noisette, indolore, mobile sous la peau, qui augmenta progressivement de volume. Comme le malade était un ancien syphilitique, on lui fit des injections de bismuth qui amenèrent, paraît-il, une disparition de la nodosité. Mais, quelques mois plus tard, elle réapparut, pour régresser de nouveau, sous l'influence d'injections de biiodure de mercure.

En mars 1931, l'adénopathie qui n'était d'ailleurs pas complètement disparue subit encore un nouvel accroissement. Un traitement mercuriel n'amena qu'une diminution de volume peu appréciable. Enfin, vers le mois de juin, la tuméfaction devint de plus en plus importante; le traitement anti-spécifique n'eut plus aucune action; la grosseur souleva la peau, qui rougit et s'amincit à son niveau; en novembre, un médecin constata une fluctuation qui l'incita à faire une incision: il ne s'écoula qu'un peu de sang, mais pas de pus.

A partir de ce moment, la plaie ne se referma pas et une ulcération, à bords de plus en plus élargis, s'installa, sans aucune tendance à la guérison.

Le 27 novembre, on fit une ponction en peau saine et l'examen, sur lame, de la sérosité retirée, aurait révélé l'existence de bacilles semblables aux bacilles de Yersin. Cependant, les cultures restèrent négatives, et le diagnostic de bubon pectus fut, avec raison, complètement abandonné.

Le malade, qui, depuis de nombreuses années, habitait l'Algérie, se décide à se faire soigner en France.

Il s'agit d'un homme qui présente un état général satisfaisant, bien qu'un peu déclinant depuis quelques mois, et qui n'accuse aucun trouble fonctionnel de quelque nature que ce soit.

A l'examen, on voit dans l'aîne droite une tuméfaction rouge violacé, allongée le long de l'arcade crurale, de 10 à 12 centimètres de longueur sur 5 centimètres de largeur environ. Elle est recouverte par une peau amincie et présente à son point culminant une ulcération arrondie du diamètre d'une pièce de 50 centimes. La palpation est complètement indolore; elle montre l'existence d'une masse assez molle, pseudo-fluctuante, du volume d'un gros œuf de poule, adhérente à la peau et reposant, dans la profondeur, sur une base indurée qui la fixe complètement au plan musculaire. Derrière l'arcade crurale, le long des vaisseaux iliaques externes, on perçoit une masse presque aussi volumineuse, mais plus dure.

Dans la région inguinale gauche, il existe un petit ganglion dur, très mobile, gros comme une cerise.

L'examen général du malade est par ailleurs complètement négatif. La température est normale. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Un examen de sang donne les résultats suivant :

Hémoglobine.....	90 %
Globules rouges.....	4.770.000
— blancs.....	12.800
Polynucléaires neutrophiles.....	73 %
— éosinophiles.....	1
— basophiles.....	2,5
Lymphocytes.....	2,5
Mononucléaires.....	9,5
Monocytes.....	11,5

La réaction de Bordet-Wassermann est positive. La cuti-réaction à la tuberculine est positive et l'épreuve de la résorcine de Vernes donne une densité photométrique de 70.

En présence de ce tableau clinique, on pense à l'existence d'une poradéno-

lymphite inguinale, maladie de Nicolas-Favre. Ce diagnostic paraît d'autant plus probable que l'examen de la verge révèle l'existence de cicatrices irrégulières, décolorées, qui, au dire du malade, seraient le témoin d'une sorte d'herpès génital survenu quelques mois avant l'apparition de l'adénopathie. Pour confirmer ce diagnostic, le malade est adressé dans un service de l'hôpital Saint-Louis (docteur Ravaut), où on pratique une réaction de Frei et une intradermo-réaction au Dmelcos. Ces deux épreuves se montrent complètement négatives.

Pendant ces examens, l'ulcération qui recouvrait la tuméfaction inguinale s'est notablement agrandie; aussi, lorsque l'on pratiqua une biopsie, ce fut sur un terrain secondairement infecté. Cependant, cet examen histologique montra des lésions qui ne pouvaient relever d'une infection subaiguë banale et qui pour cette raison méritent d'être considérées avec attention :

Il s'agit d'une infiltration du derme et de l'hypoderme par une prolifération d'éléments cellulaires qui paraissent appartenir uniquement à une souche réticulaire. Ce sont, en effet, des cellules à protoplasma assez abondant, de contours arrondis ou polycycliques par pression réciproque. Leur noyau est tantôt assez clair, tantôt, au contraire, plus coloré et un peu irrégulier. Les mitoses sont assez fréquentes et certaines cellules présentent même des aspects nucléaires qui, considérés isolément, sont absolument superposables à ceux de la cellule de Sternberg la plus typique de lymphogranulomatose. Cette prolifération réticulaire existe en certains points à l'état presque pur, mais, en d'autres, elle s'accompagne d'une réaction lympho-plasmocytaire à laquelle, au voisinage de la superficie, s'ajoutent des polynucléaires plus ou moins nombreux. L'absence d'éosinophiles est complète.

A la suite de ces différents examens, le diagnostic est aussi hésitant qu'auparavant. Sans doute, il semble que l'on ait le droit d'éliminer, en raison de la négativité de la réaction de Frei, et aussi en raison de l'examen histologique, le diagnostic de maladie de Nicolas-Favre. De même, celui de bubon chancrelleux ne peut pas être retenu, ni non plus celui d'adénopathie pesteuse. Encore qu'il soit peu probable que la tuberculose puisse être en cause, on pratique cependant, à l'aide de fragments de tissu broyés dans du sérum physiologique, des inoculations à plusieurs cobayes. Celles-ci se montreront, par la suite, toutes négatives. Quant aux ensemencements bactériologiques, pratiqués sur les milieux les plus divers, ils ne donnèrent naissance qu'à des formes microbiennes très banales et, en particulier, aucun aspect mycélien ne put être obtenu.

Plus vraisemblables étaient d'ailleurs les diagnostics de lymphogranulomatose ou de sarcome ganglionnaire. Cependant toute l'évolution clinique de l'affection plaidait en faveur d'une étiologie infectieuse et d'un processus inflammatoire très distinct de celui de la maladie de Paltauf-Sternberg. On concevrait mal, en effet, une adénopathie tendant à se fistuliser, restant strictement localisée à une région inguinale, ne retentissant en rien sur l'état général, comme dépendant d'un de ces deux processus. Autant donc qu'il était possible de poser un diagnostic, on pouvait penser qu'il s'agissait d'une adénopathie dont l'origine vénérienne inflammatoire était vraisemblable, encore que complètement inconnue, et qui était caractérisée essentiellement par une *réticulose* des ganglions lymphatiques.

La suite de l'évolution n'apporta sans doute aucune précision en faveur de ce diagnostic, mais contribua cependant à en établir la vraisemblance.

A intervalles très espacés, du 15 janvier 1932 au 3 février, on fit une irra-

diation prudente de la région inguinale droite. Le malade reçut en tout 2500 R. Solomon filtrés par 2 millimètres de cuivre et 2 millimètres d'aluminium, à une distance focale de 40 centimètres. Cette radiothérapie fut assez mal supportée; elle détermina des douleurs très aiguës dans la région. L'ulcération s'agrandit et la tuméfaction ganglionnaire s'extériorisa complètement, constituant une sorte de chou-fleur suintant.

Il faut noter que, au mois de décembre, quelques injections intra-veineuses de sels d'or avaient été faites sans amener de modifications appréciables de la tuméfaction. Un peu plus tard, un épisode infectieux, d'allure érysipélateuse, était venu interrompre le traitement. Du 29 décembre 1931 au 7 janvier 1932, la température était restée, le soir, supérieure à 38°.

Le 13 janvier, une nouvelle poussée de dermite s'était produite, puis encore le 23 janvier. Ces différents épisodes n'eurent d'ailleurs comme influence que de toucher légèrement l'état général du malade, sans qu'aucune aggravation nette de son état local ne se soit produite.

Cependant, surtout en vue d'agir sur la nutrition générale, on décide de faire une série d'irradiations par les rayons ultra-violets. Commencée le 15 février, cette thérapeutique est poursuivie jusqu'au 17 mars.

Conjointe à une désinfection locale de l'ulcération inguinale droite, elle amène non seulement un relèvement des forces du malade, mais également une amélioration progressive de l'état local. Peu à peu, le bourgeon suintant finit par s'affaïsser, l'épiderme tend à proliférer et, de jour en jour, la cicatrisation de la plaie est de plus en plus complète. Par contre, la tuméfaction rétro-crurale ne subit pas de modification appréciable.

D'ailleurs, au début du mois de mars, le ganglion inguinal gauche qui existait au début de l'hospitalisation et qui avait cliniquement disparu, se manifeste à nouveau et augmente rapidement de volume. De consistance rénitente, légèrement douloureuse, peu mobile sur les tissus avoisinants, il atteint, le 25 mars, le volume d'un petit œuf. Il s'accompagne, exactement de la même façon que cela s'était passé du côté droit, de plusieurs nodules rétro-cruraux. Une ablation chirurgicale, qui eût pu paraître souhaitable, en raison de la nature inflammatoire de ces adénopathies, n'était pas possible, à cause de leur adhérence. Aussi, la similitude de l'image histologique avec des lésions lymphogranulomateuses de type Paltanuf-Sternberg fit penser que l'application de radium pourrait amener une diminution de la tuméfaction. Cette curiethérapie fut faite du 18 au 29 mars : appareil de cire moulé comportant 3 foyers de 30 milligrammes Ra chacun, à une distance de 5 centimètres des téguments, filtrés par 1 mm. 5 de platine. Le 26 mars, en raison d'un état nauséux avec vertiges, l'appareil est retiré pour vingt-quatre heures. Au total, le malade reçut 21.600 milligrammes-heure. Un léger érythème se produisit.

L'effet de ce traitement fut assez long à apparaître. Ce ne fut qu'au bout d'une quinzaine de jours que l'on put constater une diminution de volume de l'adénopathie. Mais, à partir de ce moment, elle s'accéléra de jour en jour.

Le 29 avril, on ne notait plus qu'une petite nodosité du volume d'une noix, surmontée d'un nodule rétro-crural de la dimension d'une cerise. A droite, la cicatrisation était presque complète, l'ulcération ne mesurait plus que 4 centimètres de long sur moins de 1 centimètre de large, et reposait sur une base complètement souple. L'état général était excellent.

OBSERVATION 18

**Lymphadénie tuberculeuse chez un nègre des Antilles,
traitée par radiothérapie et chrysothérapie.**

M. Vin..., 37 ans, est originaire de la Guadeloupe (Pointe-à-Pitre). Il est arrivé en France au début de 1928. Quatre ou cinq mois plus tard, des tuméfactions cervicales et axillaires apparurent et atteignirent un volume considérable, certaines étant, paraît-il, grosses comme un œuf de poule. Le malade subit, à Beaujon, un traitement radiothérapique qui amena une diminution de ces ganglions. Ceux-ci n'ont jamais suppuré.

L'état du malade ne se modifia pas jusqu'en mars 1930. A cette époque, de nouvelles tuméfactions apparurent dans les régions inguinales et augmentèrent lentement de volume.

Le malade fut adressé pour la première fois au Centre de Villejuif, par le docteur Nemours-Auguste, le 4 juillet 1930. A l'examen, on se trouve en présence d'un nègre de haute stature, bien musclé, dont l'état général n'a pas subi d'altération appréciable. Il ne tousse pas et n'a d'ailleurs jamais présenté d'épisode pulmonaire appréciable.

Toutes ses aires ganglionnaires périphériques sont tuméfiées. Au niveau des régions cervicales et axillaires, qui ont déjà été soumises à la radiothérapie, il persiste de très nombreux ganglions durs, le plus souvent adhérents les uns aux autres et dont l'aspect clinique ressemble à ceux de la lymphogranulomatose. Sans doute, certaines adénopathies ont-elles des caractères un peu différents, mais dans l'ensemble le diagnostic clinique a le droit d'être hésitant.

Par contre, si l'on examine les régions inguinales, l'aspect change complètement. Du côté droit, on découvre une masse du volume du poing, de consistance molle, fluctuante même en certains points et recouverte d'une peau amincie. Elle est entourée de nombreux ganglions, de volume variable, dont aucun ne présente de fluctuation. A gauche, certains ganglions ont le volume d'un œuf de pigeon, ils sont de consistance assez molle et souvent adhérent les uns aux autres.

Les caractères cliniques de ces adénopathies inguinales permettent d'affirmer le diagnostic de lymphadénie tuberculeuse. D'ailleurs, une biopsie pratiquée au niveau d'un ganglion axillaire, montre une image caractéristique de tuberculose folliculaire avec plages caséeuses plus ou moins larges, le tout noyé dans une réaction scléreuse intense.

Par ailleurs, l'examen du malade est complètement négatif, le foie est de volume normal, la rate n'est pas percutable et une radiographie ne montre aucune lésion pulmonaire ou médiastinale.

En raison du résultat assez favorable qui aurait été obtenu antérieurement par la radiothérapie sur les adénopathies cervicales, on soumet les deux régions inguinales du malade à ce traitement. Chacune d'elles reçoit ainsi 3500 R. Solomon, avec une filtration de 1/2 millimètre de cuivre + 2 millimètres d'aluminium, à une distance focale de 30 centimètres. Le résultat de ce traitement apparaît presque nul. Aussi, sur les conseils du docteur Huguenin, le malade est-il soumis à un traitement par les sels d'or.

Ce traitement est fait en dehors de notre contrôle et nous pensions avoir perdu complètement le malade de vue lorsque, le 18 avril 1932, il se présente à nouveau à notre consultation. Son état général est toujours excellent, ses

adénopathies ont presque complètement régressé. Il ne persiste plus que de petits ganglions sous-maxillaires, gros comme un pois, une adénopathie axillaire gauche du volume d'une noix et quelques ganglions inguinaux droits du même volume. Il faut noter qu'à aucun moment de l'évolution de cette adénopathie inguinale, il ne s'y est produit de suppuration. Un examen de sang révèle :

Hémoglobine.....	95 %
Globules rouges.....	5.140.000
— blancs.....	5.600
Polynucléaires neutrophiles.....	67 %
— éosinophiles.....	5,5
— basophiles.....	1
Lymphocytes.....	8,5
Mononucléaires.....	11
Monocytes.....	7

On soumet alors le malade à une chrysothérapie plus intense.

CONCLUSIONS

1° Le terme de Lymphogranulomatose nous paraît préférable parmi ceux employés jusqu'ici, et il nous semble inutile de le faire suivre de la qualification de « maligne », car il n'existe pas de lymphogranulomatose bénigne. D'autre part, il nous paraît préférable également à celui de Granulomatose, en raison de la constance des localisations ganglionnaires.

2° Du point de vue clinique, la lymphogranulomatose revêt des formes très variables : à côté de la forme classique ganglionnaire, du type Paltauf-Sternberg, on connaît de nombreuses formes localisées.

3° Celles-ci posent la question du début extra-ganglionnaire de la lymphogranulomatose. A notre avis, il ne doit être accepté que dans un nombre de cas restreints.

4° Du point de vue anatomique, il existe indiscutablement une unité lésionnelle, quel que soit le siège de l'affection.

5° Le mode de propagation se fait, au moins dans certains organes (foie, poumon, rate) de deux manières différentes :

a) par des *lésions circonscrites*, nodulaires, généralement secondaires à un processus lymphangitique, qui s'étend de proche en proche.

b) par des *lésions diffuses* caractérisées par une atteinte d'emblée généralisée des éléments à potentiel réticulo-endothélial d'un organe.

6° Les inoculations expérimentales de produits lymphogranulomateux ne nous ont donné, sur 9 cas, qu'un seul résultat positif, sous forme d'une tuberculose à type Villemín. Dans ce cas, l'association des deux affections était histologiquement manifeste.

7° L'étude de la cuti-réaction à la tuberculine montre qu'elle est presque toujours négative. Elle peut présenter, dans certains cas, des variations importantes, redevenant positive pendant les périodes d'amélioration de la lymphogranulomatose. Nos recherches sur ce point sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions en tirer des déductions précises.

8° Il paraît aussi difficile de refuser à la tuberculose un rôle dans la production de la lymphogranulomatose que de lui en accorder un en toute certitude.

9° L'étude d'affections systématisées du système hémolympopoïétique telles que les réticulo-endothélioses, montre qu'à côté de la lymphogranulomatose, il existe des affections très voisines qui ont une base anatomique comparable.

10° La lymphogranulomatose cutanée bénigne de Schaumann, la poradénite inguinale (maladie de Nicolas-Favre) n'ont aucun rapport avec la lymphogranulomatose. Elles présentent cependant, dans certaines de leurs réactions, des analogies manifestes avec le type Paltauf-Sternberg.

11° Nous sommes donc tentés de considérer la lymphogranulomatose comme un syndrome pouvant avoir des étiologies diverses, mais reposant sur une réaction tissulaire particulière et relativement spécifique.

12° Il serait alors préférable d'employer l'expression de *lymphogranulomatoses*, en isolant parmi elles un type qui paraît bien délimité et que l'on peut nommer maladie de Paltauf-Sternberg. Quant aux autres variétés, la dénomination de lymphogranulomatose atypique nous paraît pouvoir être provisoirement conservée.

BIBLIOGRAPHIE

Les travaux sur la lymphogranulomatose sont en nombre si considérable, qu'il est impossible d'en donner une bibliographie complète. Nous croyons, cependant, devoir indiquer ceux que nous avons consultés. La liste qui va suivre sera très riche en lacunes et nous nous excusons par avance auprès des auteurs que nous oublierons de citer. D'autre part, parmi les références que nous indiquons, il en est qui ne sont pas mentionnées dans notre texte ; mais nous avons toujours tenu implicitement compte des enseignements qu'elles comportaient.

Pour certains travaux antérieurs à 1924, nous renvoyons à la thèse de R. Prieur. Nous signalons, en outre, qu'à la III^e Réunion plénière de la Société anatomique (*Annales d'Anatomie pathologique*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931), en dehors des rapports et des communications qui ont été faites, on peut trouver des interventions de MM. de Josselin de Jong, Chevallier, Clerc, de Vecchi, Hoche, Firket, Harbitz, de Meyenburg, Cailliau, Aubertin et G. Roussy.

- ABRIKOSOF (A.) : « Ueber den Begriff der atypischen Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Archiv.*, 1930, t. 275, pp. 505-515.)
- ACHARD (CH.) : « Granulomatose maligne à début pleural. » (*Journal des Praticiens*, 18 mars 1931, n° 11 bis, pp. 177-180.)
- AKIBA (R.) : « Ueber Wucherung der Reticulo-Endothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. » (*Virchow's Archiv.*, 1926, t. 260, pp. 262-270.)
- ALBOT (GUY), DECOURT (PH.) et SOULAS (A.) : « Forme pulmonaire circonscrite de la lymphogranulomatose maligne ; étude de la perméabilité bronchique. » (*Soc. Méd. Hôp.*, 26 janvier 1931, n° 2, pp. 77-84.)
- ANTHON (W.) : « Aleukämische Lymphadenose mit Beteiligung des Rachens und der Nase. » (*Virchow's Archiv.*, 1927, t. 265, pp. 199-209.)
- ARZT : « Zur Kenntnis der Lymphogranulomatosis (Paltau-Sternberg) der Haut. Tagung d. deutschen path. Gesells. Göttingen 16-18 avril 1923. » (*Centralblatt f. allg. Path. und path. Anat.*, t. XXXIII, 1922-1923, pp. 583-584.)
- ASKANAZY : « Lymphogranulom des Knochenmarks. Tagung der Deutschen path. Gesells. Iéna 12-14 avril 1921. » (*Centralblatt f. allg. Path. und path. Anat.*, t. XXXI, 1920-1921, pp. 557-558.)
- AUBERTIN (CH.) : « Le sang dans la lymphogranulomatose maligne. » (*Paris médical*, 2 juillet 1927, n° 27, p. 30.)

- AUBERTIN (Ch.) et DESTOUCHES : « Sur un cas de lymphogranulomatose maligne avec intégrité de la rate. » (*Soc. Méd. Hôp.*, 3 mars 1927, n° 7, pp. 245-253.)
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.) : « La lymphogranulomatose maligne ou maladie de Hodgkin. » (*Journal médical français*, t. XVII, n° 1, janvier 1928, pp. 3-19.)
- BABAIAantz (L.) : « La granulomatose maligne. » (*Thèse* Genève, 1928.)
- BABÈS (A.) : « Gaucherähnliche Milzveränderungen bei Teerpinselfungen der Kaninchenhaut. » (*Virchow's Archiv.*, 1929, 42, pp. 411-417.)
- BACHER (F.) : « Ueber Lymphogranulomatose mit Hauterscheinungen. » (*Arch. f. Derm. und Syph.*, 135, 31, 1921.)
- BARRON (M.) : « Unique features of Hodgkins disease (lymphogranulomatosis). » (*Arch. of Pathol. and Labor. med.*, t. 2, n° 5, 1926.)
- BENDA (C.) : « Lymphogranulomatose des Ductus thoracicus. Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft. 12-14 avril 1926, Freiburg in Br. » (*Centralblatt f. allg. Path. und Anat.*, t. XXXVII, 1926, p. 544.)
- BERGER (L.) : « Le lymphogranulome malin (dit maladie de Hodgkin). Ses rapports avec le mycosis fongoïde. » (*Annales d'Anat. Path.*, t. I, n° 2, mars 1924, pp. 179-200.)
- BEZANÇON et CLERC : « Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. » (*Bull. et Mém. Soc. anat.*, juin 1899, t. I, pp. 641-643.)
- BEZANÇON et GRIFFON : « Lymphadénie ganglionnaire métatypique. » (*Bull. et Mém. Soc. anat.*, juin 1899, t. I, pp. 633-641.)
- BEZANÇON (F.), WEISMANN-NETTER (R.), OUMANSKY (V.) et DELARUE (J.) : « Lymphogranulomatose et tuberculose (étude expérimentale). » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 957-960.)
- ID. : « Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose. » (*Ibid.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 960-963.)
- ID. : « Lymphogranulomatose maligne et tuberculose (étude critique d'après 6 cas étudiés cliniquement et expérimentalement). » (*Presse médicale*, n° 35, 30 avril 1932, p. 693.)
- BIERL : « Beitrag zur intestinalen Lymphogranulomatose. » (*Deutsche Zeitsch. f. Chir.*, 198, 1926, p. 104.)
- BIERICH (R.) : « Ueber Lymphogranulomatose. » (*Münchn. Med. Woch.*, n° 5, 1920, p. 128.)
- BONNE (C.) et LODDER (J.) : « Ueber eine eigentümliche, dem Lymphogranulom und der Mycosis fungoides verwandte Allgemeinerkrankung. » (*Ziegler's Beiträge*, t. 83, H. 2, pp. 521-540.)
- BRANDT (M.) : « Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 272, H. 2, 1929, pp. 400-410.)
- BRÜGMANN (W.) : Lymphogranulomatose et röntgentherapie. » (*Strahlentherapie*, XXII, fasc. 2, 1926.)
- BRUNNER (A.) : « Ein Fall von Lymphogranulomatose mit stürmischen Verlauf. » (*Wiener Klin. Woch.*, 34, 1925.)
- BRUSA (P.) : « Contributo allo studio del linfogranuloma maligno. » (*Haematologica. Arch. Ital. di Ematol. e Sierol.*, 4, 1, 1923.)
- BURNAM (C. F.) : « Hodgkin's disease. » (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. 87, n° 18, 1926.)
- BUSNI (N.) : « Ein Beitrag zur Aetiologie der Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 268, H. 3, juillet 1928, pp. 614-629.)

- BYKOWA (O.) : « Zur Frage der Systemretikulose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 273, H. 2, 1929, pp. 255-265.)
- CAILLIAU (F.) : « Les formes locales de la granulomatose maligne. » (*Le Sang*, n° 5, 1932, pp. 472-490.)
- CATSARAS (J.) : « Beitrag zur Frage über die infektiös-toxische Natur der leukämischen Erkrankungen. » (*Virchow's Archiv.*, t. 249, 1924.)
- CAUSSADE et SURMONT : « Granulomatose maligne à détermination ganglionnaire cutanée et pleuro-pulmonaire. » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 16, 1928, p. 762.)
- CHAOUÏ (H.) et LANGE (K.) : « Ueber Lymphogranulomatose und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. » (*Münchn. Med. Woch.*, n° 23, 1923, p. 725.)
- CHÊNE (P.), LIFCHITZ (R.) et DELARUE (J.) : « Localisation sur le diaphragme d'une lymphogranulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. V, n° 5, mai 1928.)
- CHEVALIER (P.) et BERNARD (J.) : *La maladie de Hodgkin. Lymphogranulomatose maligne*. Paris, Masson et C^{ie}, éditeurs, 1932.
- CLERC (A.) : *Lymphogranulomatose maligne. Traité de Médecine*. Paris, Masson et C^{ie}, éditeurs, t. IX, 1927, p. 360.
- CONNOR : « Genralized granulomatous Lymphadenitis associated with diffuse progressive fibrosis of the lungs. » (*Arch. of Intern. Med.*, t. 42, n° 6, décembre 1928, p. 822.)
- CORNIL (L.) et ROUSLACROIX (A.) : « Considérations anatomiques et pathogéniques sur la lymphogranulomatose. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 966-969.)
- CORNIL (L.) et OLMER (D.) : « Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 969-971.)
- CORONINI (C.) : « Ueber das Paltauf-Sternberg'sche Lymphogranulome. » (*Ziegler's Beiträge*, t. 80, 1928, pp. 405-478.)
- CORTEN (M.-H.) : « Die eosinophilen Lymphome der Hühnervögel und ihre Bedeutung für die Frage der Gewebseosinophilie und der Lymphogranulomatose beim Menschen. » (*Virchow's Archiv.*, t. 264, H 2, 1927, pp. 400-409.)
- COSTE (F.), HERRENSCHMIDT (A.) et FOULON (P.) : « Infection chronique du doigt. Réticulo-endothéliome. Vitiligo généralisé. » (*Soc. Méd. Hôp.*, n° 8, 1931, p. 360.)
- COYON et BRUN (Mlle C.) : Reproduction expérimentale des lésions de la maladie de Hodgkin. » (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 2, 28 janvier 1929, p. 82.)
- CROUZON (O.), BERTRAND (I.) et LEMAIRE (A.) : « Etude anatomique d'un cas de lymphogranulomatose avec participation du foie et de la rate. » (*Soc. Méd. Hôp.*, 20 mai 1927.)
- CURTIS (F.) et DOUMER (E.) : « Etude d'un cas de lymphogranulomatose splénique à évolution fibreuse ou fibrogranulomatose simulant un néoplasme. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 1, janvier 1929, pp. 3-36.)
- DEAK (E.) : « Ueber die exsudative Erscheinungsform des Lymphogranuloms. » (*Virchow's Archiv.*, t. 269, H. 3, 1928, pp. 697-705.)
- DÖSSEKKER (W.) : « Zur Kenntnis der Haut-Lymphogranulomatose. » (*Archiv. für Dermat. und Syph.*, t. 76, H. 2.)
- DROPE (H.) : « Zur Kenntnis der Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauches. » (*Virchow's Archiv.*, t. 259, 1926.)
- DUPONT (A.) : « Lymphogranulomatose maligne avec localisations cutanées et

- viscérales. Coexistence de formations lymphogranulomateuses atypiques et de nodules tuberculoïdes dans les lésions cutanées. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 929-933.)
- DURAND (H.) : « Les localisations thoraciques de la maladie de Hodgkin. » (*Arch. méd.-chir. de l'App. respir.*, t. III, n° 1, février 1928.)
- Id. : « Suppuration et fistulisation d'un ganglion dans un cas de maladie de Hodgkin. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. V, n° 7, juillet 1928, p. 794.)
- ÉMILE-WEILL (P.) et COSTE (F.) : « Leucémie et tuberculose. » (*Presse médicale*, 1921, n° 94.)
- EPSTEIN (E.) : « Die generalisierten Affektionen des Histiozytären Zellensystems (Histiozytomatosen). » (*Med. Klin.*, 40 et 41, 1926.)
- EUGÉNIS (C.) : « Les manifestations cérébro-médullaires de l'adénie éosinophilique prurigène. » (*Thèse Lyon*, 1929.)
- FALGUIÈRE (BL.) : « Etude de la rate dans la lymphogranulomatose maligne. Formes à prédominance splénomégaly. » (*Thèse Paris*, 1931.)
- FAURE-BEAULIEU et BRUN (M^{lle}) : « Nouvelle contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 941-944.)
- FAVRE (M.) et COLRAT : « Adénie éosinophilique prurigène (maladie de Hodgkin) et pseudo-cancers des ganglions lymphatiques. » (*Paris médical*, n° 8, 21 février 1925.)
- FAVRE (M.) et CROIZAT (P.) : « Caractères généraux du granulome malin tirés de son étude anatomo-clinique. Rapport à la III^e Réunion plénière de la Société anatomique. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 838-900.)
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.) : « Etude anatomique de la granulomatose maligne pleuro-pulmonaire. » (*Journ. de Méd. de Lyon*, n° 287, 20 décembre 1931, pp. 733-746.)
- FAVRE (M.), DECHAUME (J.) et CROIZAT (P.) : « Histogénèse des lésions nerveuses du granulome malin. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 951-955.)
- FIESSINGER (N.) et CATTAN (R.) : « A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose. » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, n° 17, 1928, p. 787.)
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C.-M.) : « Au sujet du diagnostic hématologique de la granulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 933-935.)
- FISCHER : « Genitalkrebs und Lymphogranulomatose der Parotis. » (*Deutsche Zeitsch. f. Chir.*, 197, 1926, p. 242.)
- FOULON (P.) : « A propos des lésions de début de la lymphogranulomatose. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 971-974.)
- Id. : « Les lésions hépatiques de la lymphogranulomatose. » (*Ibid.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 975-980.)
- FOULON (P.) et LESBRE (PH.) : Quelques études expérimentales sur la lymphogranulomatose. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 5, mai 1931, pp. 477-483.)
- FOX (H.) : « Granuloma inguinale ; its occurrence in the United States. » (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. 87, n° 22, 1926.)
- FRAENKEL (E.) : « Lymphomatosis granulomatosa. » (*Handbuch der Spez. Path. Anatomie* [Henke-Lubarsch], Berlin, t. I, H. 1, 1926, pp. 349-372.)

- FRAENKEL (E.) et MUCH (H.) : « Ueber Lymphogranulomatose. » (*Berl. Klin. Woch.*, n° 41, 1918.)
- ID. : « Weitere Untersuchungen über Lymphogranulomatose. » (*Zeitsch. f. Hyg. u. Infektions-Krankheiten*, t. 99, H. 4, 1923, p. 391.)
- FREIFELD (H.) : « Bösartiges Wachstum bei Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 270, H. 1, 1928, pp. 179-191.)
- FREUND (L.) : « Zur Röntgendiagnostik und Röntgentherapie der Lymphogranulomatose. » (*Wien. Klin. Woch.*, 1924, p. 239.)
- FROBOESE (C.) : « Bemerkungen an der Hand eines Falles von Lymphogranulom des Magens. » (*Beiträge z. path. Anat. und z. allg. Path.*, t. 77, 1927, pp. 363-385.)
- GASTINEL (P.), REILLY (J.) et POTEZ (G.) : « Comment faut-il comprendre la maladie de Hodgkin ? » (*Bulletin médical*, janvier 1923.)
- GENEVRIER (J.) et LORRAIN (M.) : « Un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 mars 1922.)
- GILBERT (R.) : « La röntgentherapie de la granulomatose maligne. » (*Journ. de Radiol. et d'Electrol.*, t. IX, n° 11, novembre 1925, pp. 509-513.)
- ID. : « Le traitement de la granulomatose maligne par la röntgentherapie pénétrante. » (*Acta Radiologica*, vol. IX, fasc. 6, 1928, pp. 552-581.)
- GÖDEL (A.) : « Zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides. » (*Arch. f. Derm. und Syph.*, 130, 1921, p. 172.)
- GOLDSCHMID (E.) et ISAAC (S.) : « Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. » (*Deutsches Archiv. f. Klin. Med.*, t. 138, 1922, pp. 291-308.)
- GONZALVES D'AZEVEDO : « Granulomatose maligne de Sternberg (maladie de Hodgkin). » (*Portugal Medico*, n° 12, décembre 1924.)
- GRANDCLAUDE (CH.), LAMY (M.) et OLIVIER : « Etude anatomo-pathologique d'un cas de granulomatose maligne et de tuberculose associées. » (*Ann. d'Anat. path.*, t. VI, n° 4, avril 1929, pp. 434-437.)
- GRANDCLAUDE (CH.), LESBRE (PH.) et FOULON (P.) : « Présence de formes filtrantes streptococciques dans les ganglions lymphogranulomateux. » (*Soc. de Biol.*, t. CV, n° 28, 18 octobre 1930, p. 206.)
- DE GROOT : « Lymphogranulomatosis intestini. » (*Frankf. Zeitschrift f. Path.*, t. 26, H. 3, 1922.)
- GRUBER (G.-B.) : « Lymphogranulomatose der Leber. » (*Handbuch der Spez. Path. Anatomie* [Henke-Lubarsch], Berlin, t. V, H. 1, 1931, pp. 604-611.)
- GRUMBACH (A.) : « Contribution à l'étude de la pathogénie du lymphogranulome. » (*Revue méd. de la Suisse romande*, t. 44, n° 4, 1924.)
- ID. : « Experimentelle Studien über die Aetiologie des Lymphogranuloms. » (*Frankf. Zeitschr. f. Path.*, t. 31, 1925, pp. 530-567.)
- GSELL (O.) : « Miliare generalisierte Granulomatose mit eingelagertem Amyloid. » (*Ziegler's Beiträge*, t. 81, 1928, pp. 426-440.)
- GYSE (H.) : « Lymphogranulomatose beim Kind. » (*Klin. Woch.*, n° 5, 1926.)
- HALIK (O.) : « Perniziöse Anämie und Lymphogranulomatose. » (*Med. Klin.*, t. 14, 1925.)
- HECKER et FISCHER : « Zur Kenntnis der Lymphogranulomatose. » (*Deutsche Med. Woch.*, 48, H. 15, 1922.)
- HEIMANN-HATRY (W.) : « Primäre isolierte Lymphogranulomatose des Darmes. » (*Med. Klin.*, n° 25, 1926.)

- HENKE : « Zur Pathologie der Lymphogranulomatose. » (*Centralblatt f. allg. Path. und Path. Anat.*, t. XXXIII, 1922-1923, pp. 241-242.)
- ID. : « Ungewöhnliche Erscheinungsform des Lymphogranuloms. » (*Klin. Woch.*, n° 6, 1925, p. 280.)
- HENSCHEN (M.) : « A propos des réticuloses. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 915-916.)
- HIRSCHFELD (H.) : « Das Lymphogranulom. » (*Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe*, Berlin, t. I, 1925, pp. 539-578.)
- HITTMAYER (A.), LUZE (O.) et HÖNLINGER (H.) : « Ueber Lymphogranulomatose. » (*Wien. Klin. Woch.*, n° 7, 1924, p. 159, et n° 8, p. 190.)
- HOFFMANN : « Ein Fall von aleukämischer Lymphadenose mit Hauttumoren. » (*Dermat. Woch.*, 55, décembre 1928, p. 29.)
- HUGUENIN (R.) : « Les aspects tumoraux de la lymphogranulomatose (maladie de Sternberg-Paltauf). » (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XVIII, n° 1, janvier 1929.)
- HUGUENIN (R.) et FOULON (P.) : « Quelques recherches biologiques dans la lymphogranulomatose. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 980-985.)
- HUGUENIN (R.), LIBERSON (M.) et DUPONT (Y.) : « La chrysothérapie des adénopathies tuberculeuses. » (*Presse médicale*, n° 45, 6 juin 1931.)
- JAFFÉ (R.-M.) : « Agranulozytärer Symptomenkomplex bei Hodgkinschem Lymphogranulom. » (*Münchn. med. Woch.*, n° 48, 1927, p. 2012.)
- JEANSELME et MARCHAL (G.) : « Commentaires sur un cas de maladie de Hodgkin à évolution aiguë (dissémination d'embolies à cellules de Sternberg, réaction de Bordet-Wassermann oscillante). » (*Ann. de Méd.*, t. XX, n° 1, juillet 1926.)
- JIANU (J.) et TRAIAN NETTA : « L'apparition d'un sarcome chez le lapin à la suite d'une greffe de lymphogranulome de l'homme. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 944-951.)
- DE JOSSELINE DE JONG (R.) : « Beitrag zur Kenntnis der primären isolierten Lymphogranulomatosis des Darmes. » (*Frankfurter Zeitschrift f. Path.*, t. 31, 1925, pp. 54-69.)
- KAUFMANN (E.) : *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Berlin-Leipzig, t. 1, 1922, pp. 203-207.
- KAWATZURE (S.) : « Zur Aetiologie der Lymphogranulomatose. » (*Frankf. Zeitsch. f. Path.*, t. 31, 1925, pp. 450-458.)
- KAZNELSON (P.) : « Ueber einen Fall von Nischenbildung und Pylorus-stenose infolge Lymphogranulomatose des Magens. » (*Wien. Arch. f. Inn. Med.*, t. 7, 1925, p. 117.)
- KIMPEL (J.) : « Localisation osseuse au cours de la granulomatose maligne. » (*Thèse Paris*, 1927.)
- KOCH (W.) : « Ueber sarkomartige Lymphogranulomatose. » (*Centralblatt f. allg. Path. und path. Anat.*, t. XXXII, 1921-1922, p. 364.)
- KREN : « Die Lymphogranulomatose. » (*Referate, Arch. f. Derm. und. Syph.*, t. 75, H. 5, 1918.)
- KÜCKENS (H.) : « Ein lokales Lymphogranulom der Brust in Form eines Mammatumors. » (*Ziegler's Beiträge*, t. 80, 1928, pp. 135-139.)
- KUCZYNSKI et HAUCK : « Zur Pathogenese des Lymphogranuloms. » (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, t. 99, 1924, p. 102.)
- LAMBRIGHT (G.-L.) : « Maladie de Hodgkin consécutive à une dysenterie. » (*Journ. Am. Med. Assoc.*, t. LXXIX, n° 6, 1922.)

- LANGE (M.) : « Zur Lymphogranulomatose des Darmes. » (*Frankf. Zeitsch. f. Path.*, t. 31, 1925, pp. 440-449.)
 LAUBRY (CH.), MARCHAL (G.) et LIÈGE (R.) : « Sur un cas de granulomatose maligne. Nombreuses métastases nodulaires dans le foie. Embolies microscopiques. Variations de la réaction de Bordet-Wassermann. » (*Revue de Médecine*, 1927, pp. 695-731.)
 LE ROY DES BARRES et BABLET : « Un cas de granulomatose maligne chez un Tonkinois. » (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XIX, n° 1, janvier 1930, pp. 43-49.)
 LETTERER (E.) : « Aleukämische RetikULOse. » (*Frankfurter Zeitsch. f. Path.*, t. 30, 1924, pp. 377-394.)
 LETULLE, TRÉMOLLIÈRES et MOUSSOIR : « Etude histologique d'un cas de maladie de Hodgkin. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 8, novembre 1929, pp. 1047-1074.)
 LICHTENSTEIN (A.) : « Untersuchungen über die Aetiologie der Lymphogranulomatosis (Sternberg). » (*Frankf. Zeitsch. f. Path.*, t. 24, 1921.)
 LEMIERRE et AUGIER : « Localisations vertébrales au cours d'une lymphogranulomatose maligne. Luxation de la colonne cervicale avec brusque compression de la moelle. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 916-922.)
 LOEPER et LEMAIRE : « Considérations anatomo-thérapeutiques à propos de la lymphogranulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 922-925.)
 LORRAIN (M.) et RENDU (H.) : « Maladie de Hodgkin et suppuration ganglionnaire. » (*Bull. et Mém. de la Soc. anat.*, décembre 1923.)
 LORTAT-JACOB, BELOT et NAHAN : « Deux cas de localisation sternale de la granulomatose maligne. » (*Soc. Méd. Hôp.*, 26 mai 1927.)
 LOUSTÉ (A.) et LÉVY-FRANKEL : « Les manifestations cutanées de la lymphogranulomatose infectieuse maligne. » (*Journ. médical français*, t. XVII, n° 1, janvier 1928, pp. 19-22.)
 LUBARSCH (Ö.) : « Zur Kenntnis der atypischen Lymphogranulomatose. » (*Centralblatt f. allg. Path. und Path. Anat.*, t. XXXIV, 1923-1924, p. 139.)
 MARCHAL, MOUSSOIR et TCHOU : « Un cas de granulomatose maligne chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse. » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 5, 1928, p. 226.)
 MARMON (J.) : « Alteracion de la Glandula mamaria en la Enfermedad de Hodgkin. » (*Bol. del Hos. del Sagrado Corazon*, n° 8, 15 avril 1931.)
 MARTINOTTI (L.) : « Le manifestazioni cutanee nelle emoblastosi. » (*Giorn. Ital. delle Mal. ven. e della pelle*, fasc. 11, 1920.)
 MÉNÉTRIER et BERTRAND-FONTAINE (M^{me}) : « Granulomatose maligne médiastinale à début pleural. » (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 janvier 1924.)
 MERK (L.) : « Demonstration von Diapositiven und Präparaten von Lymphogranulomatose. » (*Centralblatt f. allg. Path. und Path. Anat.*, t. XXXV, 1924-1925, p. 255.)
 MEYER (M.) : « Lymphogranulomatose und Amyloidose. » (*Berl. Klin. Woch.*, n° 35, 1920.)
 MICHALITSCHKA (G.) : « Lymphogranulomatose und Ikterus. » (*Wiener Med. Woch.*, 1919.)
 MINOT (G.-R.) et ISAACS (R.) : « Lymphoblastoma (malignant lymphoma). » (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, t. 86, n°s 16 et 17, 1926.)

- MULLER (G.-P.) et BOLES (R.-S.) : « Abdominal manifestations of Hodgkins diseases. » (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. 88, n° 5, 1927.)
- NÄSLUND (C.) : « Beitrag zur Kenntnis der Aetiologie der Lymphogranulomatose. » (*Upsala Läkareförenings Förhandlingar Ny Följd.*, t. 23, livre 5-6.)
- NÉE (L.) et CAILLIAU (F.) : « Granulomatoses malignes et cancer. » (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XVIII, n° 6, pp. 421-437.)
- NEPRJACHIN (G.-G.) : « Ein Fall von Missbildung der rechten Lunge und eigenartiger Lymphogranulomatose. » (*Frankf. Zeits. f. Path.*, t. 36, 1928, pp. 316-325.)
- NIENHUIS (J.-M.) : « Sarkom der Haut und Granuloma fungoïdes d'emblée. » (*Zeitsch. f. Krebsforschung.*, t. 24, 1927, pp. 450-458.)
- NOBÉCOURT (P.), MARTIN (R.), FOULON (P.), LIÈGE (R.), STRAVROPOULOS (J.) : « Considérations cliniques anatomiques et expérimentales sur trois cas de lymphogranulomatose chez l'enfant. » (*Ann. de Méd.*, t. XXVIII, n° 5, décembre 1930, p. 595.)
- OBERLING (Ch.) : « La maladie de Gaucher. » (*Ann. d'Anat. path.*, t. III, n° 4, avril 1926, pp. 353-387.)
- PAMPERL et TERPLAN : « Ein Beitrag zur intestinalen Lymphogranulomatose. » (*Med. Klin.*, 45, 1925.)
- PANCOAST (H.-K.) et PENDERGRAS (E.) : « La présence du zona dans la maladie de Hodgkin. » (*The Amer. Journ. of the Med. Sc.*, t. CLXVIII, n° 3, septembre 1924.)
- PASCHIN (A.-N.) et KRITSCH (N.-I.) : « Grosszellige splenomegalie vom Typus Gaucher. » (*Centralblatt f. allg. Path. und Path. Anat.*, t. XXXV, 1924-1925, p. 74.)
- PETRIGNAGNI (R.) : « Lymphogranulomatose primitive du sein. » (*Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 3, février 1930, pp. 360-364.)
- PRIEUR (R.) : « La maladie de Sternberg (maladie d'Hodgkin). » (*Thèse Paris*, 1924.)
- PRIESEL (A.) et WINKELBAUER (A.) : « Placentare Uebertragung des Lymphogranuloms. » (*Virchow's Archiv.*, 1926, t. 262, H. 3, pp. 749-765.)
- PRUVOST et HESSE : « Lymphogranulomatose avec pleurésie sérofibrineuse récidivante. » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. Paris*, 1928, n° 2, p. 48.)
- RANKE (K.-E.) : « Das Granulom und seine Beziehungen zur Tuberkulose. » (*Münchn. Med. Woch.*, 1919, n° 19, p. 503.)
- RAVAUT, BOULIN et RABEAU : « Etude sur la « poro-adéno-lymphite » ou lymphogranulomatose inguinale subaiguë de Nicolas et Favre. » (*Ann. de Dermatol. et de Syphiligr.*, t. V, n° 8-9, août-septembre 1924.)
- REINSTORFF (E.) : « Ein Beitrag zur Kenntnis der atypischen Lymphogranulomatose. » (*Frankf. Zeits. f. Path.*, t. 38, 1929, pp. 480-501.)
- RIBADEAU-DUMAS (M.) : « Sur un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. » (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, n° 16, 1921.)
- ROLLESTON (H.) : « Lymphadenoma (Hodgkin's lymphogranuloma). » (*The Lancet*, n° XXIV, vol. 11, 12 décembre 1925.)
- RÖSSLE : « Diffuse Lymphadenitis der Haut unter dem Bilde schwerer allgemeiner Erythrodermie bei lymphatischer Leukämie. » (*Schweiz. Med. Woch.*, t. 68, n° 43, 27 octobre 1928, p. 1071.)

- ROULET (F.) : « Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. » (*Virchow's Archiv.*, t. 277, H. 1, 1930, pp. 15-47.)
- SABRAZÈS (J.) : « Macropolyadénopathie tuberculeuse pseudo-lymphadénomateuse. » (*Journal médical français*, t. XVII, n° 1, janvier 1928, pp. 32-36.)
- SACHS (FR.) et WOHLWILL (FR.) : « Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparats und Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 264, H. 3, 1927, pp. 640-668.)
- SATTA (G.) : « Sulla linfogranulomatosi abdominale. » (*Hämatol. Arch. di Ematol. e Sierol.*, 2, 1921, 407.)
- SAUPE (E.) : « Ueber Lungenbefunde bei Lymphogranulomatose. » (*Klin. Woch.*, n° 32, 1930, pp. 1495-1499.)
- SCHAEFFER et HOROWITZ : « Les accidents nerveux dans la maladie de Sternberg. » (*Presse médicale*, 22 mars 1930, p. 403.)
- SCHALONG (H.) : « Lymphogranulomatose und Amylose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 257, 1925.)
- SCHLAGENHAUFER : « Beiträge zur Pathologischen Anatomie der Granulomatosis des Magen-Darmtrakts. » (*Virchow's Archiv.*, t. 227, 1919, H. 1.)
- SCHMIDT (R.) : « Wachsiges Muskeldegeneration als Folge gewebsanaphylaktischer Vorgänge bei einem primären Granulom des Knochenmarkes. » (*Brun's Beitr.*, 135, p. 378.)
- SCHREINER (B.-F.) et MATTICK (X.-L.) : « Results of radiation therapy in leukemia and lymphogranuloma. » (*Journ. of Cancer Research*, n° 4, vol. VIII, décembre 1924.)
- SCHRIDDE (H.) : In *Pathologische Anatomie* (Aschoff). 4^e édition, Iéna, 1919, t. II, pp. 150-152.
- SCHULTZ (A.), WERMETER (F.) et PUHL (H.) : « Eigentümliche, granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. » (*Virchow's Archiv.*, 1924, t. 252, p. 519.)
- SIMONS (A.) : « Kriegsbeobachtungen. I. Hodgkins Krankheit als Tumor der Dura spinalis verlaufend. » (*Deut. Zeitsch. f. Nerv.*, t. 59, H. 5-6, 1918.)
- SLOBOZIANO (H.) : « Le pancréas dans la maladie de Hodgkin et dans le diabète sucré des vieillards. » (*Annales de Médecine*, 1921, t. IX, n° 5, pp. 362-376.)
- SLUYS (F.) : « La röntgentherapie totale par champs séparés et la téléröntgentherapie dans la lymphogranulomatose. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 926-929.)
- STAHR (H.) : « Lymphogranulomatose, Tuberkulose und Geschwulstreiz. » (*Deutsche Med. Woch.*, t. 51, H. 38, 1925.)
- STAHR et SYNWOLDT (J.) : « Ueber Lymphogranulomatose, insbesondere an den grossen Gallengängen. » (*Med. Klin.*, n° 13, 1921.)
- STEENHUIS (D.-J.) : « Die Behandlung des Lymphogranuloms mit Röntgenstrahlen. » (*Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.*, Jg. 69, n° 13, H. 1, 1925.)
- STERNBERG (C.) : « Ueber eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. » (*Zeitsch. f. Heilkunde*, t. 19, 1898, pp. 21-92.)
- STERNBERG (C.) : « Die Lymphogranulomatose (uebersicht). » (*Klinische Woch.*, n° 12, 19 mars 1925, p. 529.)

- SÜSSIG (L.) : « Zur Kenntnis der intestinalen Form der Lymphgranulomatose. » (*Med. Klin.*, 13, 1924.)
- SWIRTSCHESKAJA (B.) : « Ueber leukämische Retikuloendotheliose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 267, H. 2, 1928, pp. 456-476.)
- SYMMERS (D.) : « Signification clinique des lésions de la maladie de Hodgkin. » (*The Amer. Journ. of the Med. Sc.*, t. LXVII, n° 3, mars 1924.)
- SYMMERS (D.) et FROST (A.) : « Granuloma inguinale in the United States. » (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. 74, n° 19, 1920.)
- TAKAO (T.) : « Zur Frage des Zwischenhirn-Hypophysen Problems. » (*Virchow's Archiv.*, t. 262, H. 1, 1926, pp. 124-143.)
- TAPIE (J.) : « Quelques faits cliniques en faveur de l'origine infectieuse de la lymphogranulomatose maligne (maladie de Sternberg). » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 936-941.)
- TERPLAN (K.) : « Ueber die intestinale Form der Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Arch.*, t. 237, H. 1-2.)
- TERPLAN (K.) et MITTELBACH (M.) : « Beiträge zur Lymphogranulomatose und zu anderen eigenartigen, verallgemeinerten Granulomen der Lymphknoten. » (*Virchow's Archiv.*, 1929, t. 271, H. 3, pp. 759-866.)
- TERPLAN (K.) et WALLESCHE : « Ein Fall von intestinaler Lymphogranulomatose. » (*Med. Klin.*, n° 43, 1923.)
- THIEME : « Zur Kasuistik der isolierten Lymphogranulomatose des Magendarmtraktes. » (*Deuts. Zeits. f. Chir.*, 205, 1927, p. 404.)
- TSCHISTOWITSCH (TH.) et BYKOWA : « Retikuloose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. » (*Virchow's Archiv.*, t. 267, H. 1, 1928, pp. 91-105.)
- UEHLINGER (E.) : « Aleukämische Reticulose. » (*Ziegler's Beiträge*, t. 83, H. 3, pp. 719-746.)
- URCHS (O.) : « Beitrag zur Kasuistik der Lymphogranulomatose. » (*Virchow's Archiv.*, t. 244, 1923.)
- VASANT KHANOLKAR : « Un cas de Lymphogranulomatose atypique. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 1, janvier 1930, pp. 125-129.)
- VASILIU (T.) : « Conception étiologique et pathogénique de la lymphogranulomatose tirée de l'étude expérimentale. Rapport à la III^e Réunion plénière de la Société anatomique. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 815-837.)
- VASILIU (T.) et ION GOIA : « La granulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. IV, n° 1, janvier 1927, pp. 33-62.)
- VASILIU (T.) et IRIMINOIU (G.) : « Recherches sur l'étiologie du lymphogranulome malin (maladie de Hodgkin-Sternberg). » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 94, 1926, pp. 160-162.)
- VASILIU (T.) et IRIMINOIU (G.) : « Sur la filtrabilité des bacilles tuberculeux des produits lymphogranulomateux. » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 94, 1926, pp. 1311-1312.)
- VERSÉ (M.) : « Die Lymphogranulomatose der Lunge und des Brustfells. » (*Handbuch der Spez. Path. Anatomie* (Henke-Lubarsch.), Berlin, t. III, H. 3, 1931, pp. 280-343.)
- WALTHARD : « Rückenmarkserweichung bei Lymphogranulom in extraduralen spinalen Raum; Lymphogranulom des Uterus als Nebenfund. » (*Zeits. f. d. ges. Neur. und Psych.*, t. 97, 1925, H. 1/2, p. 1.)

- WEBER (F.-P.) : « Notes on Hodgkin's disease (Lymphogranulomatosis perniciosus). » (*Medical Press and Circular*, Londres, t. 169, 29 octobre 1924, pp. 347-351.)
- WEIS et FRAENKEL : « Ueber vernarbende Lymphogranulomatose. » (*Münchn. Med. Woch.*, 10, 1921, p. 295.)
- WEISMANN-NETTER (R.) : « Ebauche d'un syndrome biologique de la lymphogranulomatose maligne. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 7 bis, octobre 1931, pp. 963-966.)
- WEISS (J.) : « Zur Pathodiagnostik der Lymphogranulomatose. » (*Zeits. f. Klin. Med.*, t. 97, 1923, p. 444.)
- ZYPKIN : « Pseudoleukämie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose und ihre gegenseitigen Beziehungen. » (*Fol. Haem.*, t. 32, H. 1, 1925)

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY

VU :

Le Doyen,

V. BALTHAZARD.

Vu :

Le Président de Thèse,

G. ROUSSY.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I. — HISTORIQUE	3
CHAPITRE II. — ÉTUDE CLINIQUE	7
CHAPITRE III. — ÉTUDE ANATOMIQUE	25
CHAPITRE IV. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE	39
CHAPITRE V. — ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE	71
CHAPITRE VI. — RAPPORTS DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE AVEC CERTAINES AFFECTIONS	83
CHAPITRE VII. — SYNTHÈSE GÉNÉRALE	103
CHAPITRE VIII. — DOCUMENTATION ANATOMO-CLINIQUE	107
CONCLUSIONS	173
BIBLIOGRAPHIE	175
